

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 741

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Claude CANIVET

Née le 12 juin 1939 à Paris 15^e

Présentée et soutenue publiquement le

L'INTOXICATION

PAR LES INSECTICIDES ORGANO-PHOSPHORES

Etiologie - Traitement - Prévention

Expérience de la Clinique Toxicologique
de l'Hôpital Fernand Widal de Paris

Président :

M. GAULTIER

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Claude CANIVET

Née le 12 juin 1939 à Paris 15°

Présentée et soutenue publiquement le

L'INTOXICATION

PAR LES INSECTICIDES ORGANO-PHOSPHORES

Etiologie - Traitement - Prévention

Expérience de la Clinique Toxicologique
de l'Hôpital Fernand Widal de Paris

Président :

M. GAULTIER

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.
 1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	{ BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	{ LÉVY (Mlle J.)
Physique médicale	{ DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
	{ GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
	(Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .

BARCAT (J.)
BINET (J.-P.)
BLONDEAU (Ph.)
CERBONNET (G.)
CHATELIN (C.-L.)
DAUTRY (P.)
DEMIRLEAU
DUBOST (Cl.)
FAUREL (J.)
FLABEAU (F.)
GALEY (J.-J.)
GARBAY (M.)
GARNIER (H.)
BAUDART-d'ALLAINES
(Cl. de)
GERMAIN (A.)
LATASTE (J.)
LOYGUE (J.)
MAILLARD (J.-N.)
MERCADIER (M.)
NATALI (J.)
PELLERIN (D.)
PERROTIN (J.)
PREMONT (M.)
ROBERT (H.)
THOMERET (G.)
VAYSSE (J.)

Pathologie exotique. . . .

SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P.)
COTTENOT (Fr.)
LÉPER (J.) Pr. s. ch.
MAURICE (J.)
MIKOL (Cl.)
PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale. . . .

ACAR (J.)
AUQUIER (L.)
AUSSANNAIRE (M.)
BEAUMONT (J.-L.)
BERNIER (J.-J.)
BOUVIER (J.)
BOUVRAIN (Y.)
BRISAUD (H.)
BROCARD (H.)
BUGE (A.)
CANIVET (J.)
CARLOTTI (J.)
CATINAT (J.)
CHRÉTIEN (J.)
CLOAREC (M.)
COBLENTZ (B.)
CONTAMIN (F.)
COURY (C.)
DEBRAY (J.)
ÉTIENNE (J.-P.)
FREZAL (J.)
FRITEL (D.)
FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
GRIVAUD (M.)
HAZARD (J.)
HENNEQUET (A.)
HIMBERT (J.)
HOUSSET (E.)
LAGRUE (G.)
LESOBRE (R.)
LEVEQUE (B.)
MACREZ (C.)
MOREAU (L.)
NENNA (A.)
NICK (J.)
POULET (J.)
ROYER (P.)
TCHERDAKOFF (Ph.)
THIBAUT (Ph.)
TOURNEUR (R.)
VILLIAUMEY (J.)
WOLFROMM (R.)

MM.

Pédiatrie-Puériculture. . .

ALAGILLE (D.)
ALISON (J.)
CANLORBE (P.)
GORIN (R.)
LAFOURCADE (J.)
LEPERCQ (G.)
LESTRADET (H.)
MALLET (R.)
MANDE (R.)
MINKOWSKY (A.)
MOZZICONACCI (P.)
POLONOVSKI (C.)
REY (J.)
RIBIERRE (M.)
ROSSIER (A.)
VIALATTE (J.)

Pharmacologie.

BOISSIER (J.)
LECHAT (P.)

Physiologie

BARRES (G.)
DURAND (J.)
GIRARD (Fr.) m. conf.
HUGELIN (A.)
LAURENT (J.)
SCHERRER (J.)
pr. s. ch.
VASSEUR (B.)

Physique médicale

CHANTEUR (J.)
COURSAGET (J.)
GREMY (F.) m. conf.
MILHAUD (G.)
PAGES (J.-Cl.)
PELLERIN (P.)
ROUCAYROL (J.-C.)
pr. s. ch.
TUBIANA (M.) m. conf.

Pneumo phthisiologie. . . .

DEGROIX (G.)
ISRAEL (L.)
MEYER (A.)
RENAULT (P.)
SORS (Ch.)

Psychiatrie infantile. . . .

DENIKER (P.)
DUCHE (D.)
FLAVIGNY (H.)

Radiologie médicale. . . .

DUBOST (J.)
LEFEBVRE (J.)
MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie

MASSIAS (P.)

Stomatologie.

CAUHEPE (J.)
CERNEA (P.)
CHAPUT (Mme A.)
m. G. agr.
CREPY (Cl.)
FLEURY (R.)
GRELLET (M.)

Thérapeutique

CHASSAGNE (P.)
FOUET (P.)
LABET (R.)
MARGE (J.)

Urologie.

AUVERT (J.)
MOULONGUET (A.)
QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	} CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	} GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	} N. du BOUCHET (M^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	} BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	} BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports . . .	PLAS (F.)
Biologie médicale	} BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	} BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie . . .	} CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINÉ (R.)
Electro-Radiologie	} HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	} BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	} COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	} BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	} BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	} DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	} ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	} BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	} GAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	} GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	} AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M^{me} M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	} DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . . .	} DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	} GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs.	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mes Parents,

en témoignage de ma profonde tendresse
et de ma reconnaissance.

A la mémoire de Rachel CANIVET.

A Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Fernand Widal.

Qui nous fit le grand honneur de bien vouloir
inspirer cette Thèse et d'en accepter la
présidence.

Qu'il soit ici remercié de la grande bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur Agrégé E. FOURNIER

Professeur Agrégé de Médecine Légale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Fernand Widal.

Qui accepta aimablement de nous conseiller
au long de l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Docteur P. GERVAIS

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris.

Médecin de l'Hôpital Fernand Vidal.

Dont la gentillesse bienveillante facilita
grandement notre travail.

A Monsieur le Docteur J. CELICE

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous donna tant d'indications précieuses
pour la rédaction de cette Thèse et nous manifesta
la plus grande bienveillance.

A Monsieur le Docteur E. FLORENTIN

Médecin consultant de l'Hôpital St Jacques

Qui avec beaucoup de patience et de gentillesse
sut faire de notre stage interné une année fructueuse
et passionnante.

A mes Maîtres de la Faculté de Paris.

INTRODUCTION

La modernisation des méthodes agricoles et les possibilités de jour en jour plus étendues de l'industrie chimique ont fait prendre un essor considérable à la fabrication des pesticides.

Parmi ceux-ci, les insecticides Organo-Phosphorés, responsables d'accidents gravissimes, et plus particulièrement le Parathion, feront l'objet de cette étude.

Plutôt que l'aspect clinique, maintenant bien connu et parfaitement décrit dans de nombreux ouvrages, nous envisagerons les conditions d'apparition de l'intoxication par les Organo-Phosphorés et la mise en place du traitement, nous servant pour cela des compte-rendus d'appels téléphoniques concernant ces intoxications adressés à la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal de Paris.

Nous verrons donc, successivement :

- 1° - un bref rappel du mécanisme d'action des Organo-Phosphorés.
- 2° - les principales circonstances d'apparition de l'intoxication.
- 3° - la conduite à tenir "idéale".
- 4° - La réalisation pratique de cette conduite à tenir, illustrée par quelques observations.
- 5° - les moyens de prévention de cette intoxication.

Ces différents points seront étudiés dans le cadre de l'intoxication survenant chez les utilisateurs, en dehors de la fabrication industrielle.

I - LES ORGANO-PHOSPHORES

PROPRIETES - ACTION BIOLOGIQUE

Etudiés aussi comme gaz de guerre (TABUN, SARIN), les composés organo-phosphorés ont vivement intéressé les chimistes pour leur propriétés insecticides et les ont incités à rechercher sans cesse d'autres composés toujours plus actifs, donc plus dangereux.

Liposolubles, souvent liquides, (le Parathion est un liquide huileux, de couleur brunâtre, ayant une légère odeur d'oignon), les composés organo-phosphorés traversent facilement la peau.

On les emploie sous trois formes, dans l'agriculture :

- poudre, contenant 0,8 % de produit actif, employée en application directe.

- solution, le plus souvent à 10 %.

- bouillie, à 5 %, à émulsionner dans l'eau.

Il faut noter que le nombre de "Spécialités" insecticides contenant des organo-phosphorés augmente de jour en jour et que leurs concentrations ne sont pas uniformes.

A . - Le Code de la Santé Publique réglemente la vente de ces produits :

"... est au tableau A le Thiophosphate de diéthyle et paranitrophényle, sauf les préparations pulvérulentes ou pâteuses visées au tableau C (section 1).

Toutes précautions semblent prises par ces textes pour éviter les accidents (pourtant relativement fréquents, nous le verrons); en effet : pour le tableau A (donc les formes liquides à 10 %) :

- réglementation de la détention de ces substances :

article R. 5152 : " ... quiconque détient une ou plusieurs desdites substances en vue de la vente ou de l'EMPLOI pour usage industriel ou agricole, doit les placer dans des armoires fermées à clef ou dans des locaux où n'ont pas librement accès des personnes étrangères à l'établissement. Les armoires ou locaux visés au précédent alinéa peuvent contenir d'autres substances, à l'exclusion de celles destinées à l'alimentation de l'homme ou des animaux. . . "

- prescriptions concernant les récipients ou enveloppes contenant ces substances :

article R. 5153 : ... "renfermées dans des enveloppes ou récipients portant inscrit le nom desdites substances tel qu'il figure dans le tableau A (section 1). "

"Cette inscription doit être faite en caractères noirs, très apparents, sur une étiquette rouge-orangé, fixée de telle sorte qu'elle ne puisse être involontairement détachée. "

"L'inscription ci-dessus visée doit être accompagnée de la mention : "POISON" sur une bande de même couleur faisant le tour de l'enveloppe ou du récipient. "

"... il est interdit d'employer pour la vente ou le transport de ces substances les bouteilles dites canettes de bière, les flacons portant inscrit dans la pâte le nom d'un liquide alimentaire ou médicamenteux, les fûts, vases ou autres récipients portant encore des étiquettes de produits alimentaires, de boissons quelconques ou de produits médicamenteux. "

- prescriptions concernant les acheteurs :

article R. 5156 : "aucune vente desdites substances ne peut être consentie qu'au profit d'une personne âgée de 18 ans au moins, connue du vendeur ou justifiant de son identité. Ces substances ne peuvent être délivrées que contre reçu daté et signé de l'acheteur. . . "

- régime des substances destinées à l'agriculture :

article 5157 : "lorsqu'elles sont destinées à la destruction des parasites nuisibles à l'agriculture, ces substances ne peuvent être délivrées en nature. Elles doivent être mélangées à des matières odorantes et colorantes, suivant les formules établies par des arrêtés du ministre de l'agriculture, qui pourront aussi fixer les conditions de délivrance en ce qui concerne les concentrations".

"Les dispositions des articles R. 5153, R. 5155, R. 5156 sont applicables à la vente de ces mélanges".

(L'article 5155 rendant obligatoire l'inscription de chaque vente, avec identité et adresse de l'acheteur, sur un registre à conserver dix ans.)

article 5158 : l'emploi desdites substances pour la destruction des parasites nuisibles à l'agriculture est interdit dans toutes les cultures et récoltes pour lesquelles leur emploi n'aura pas été autorisé par arrêté du ministre de l'agriculture. Cet arrêté fixera pour chaque nature de culture et récolte, et pour chaque région, les conditions auxquelles l'autorisation sera subordonnée, ainsi que les époques de l'année pendant lesquelles l'emploi desdites substances sera prohibé...".

Et pour le tableau C, nous retrouvons les mêmes précautions :

- "... éloignement des produits alimentaires : article R. 5167.

- "... nom desdites substances tel qu'il figure au tableau C".

- "Cette inscription doit être faite en caractères noirs très apparents, sur une étiquette verte comportant le nom et l'adresse du vendeur et fixée de telle sorte qu'elle ne puisse pas être involontairement détachée...".

- même mention "DANGEREUX" ... "en caractères noirs très apparents sur une bande de couleur verte faisant le tour du récipient ou de l'enveloppe...".

- interdiction des récipients de fortune; mélange à des matières odorantes et colorantes.

Reconnus comme dangereux, puisque classés aux tableaux A et C, les insecticides organo-phosphorés peuvent développer leur action toxique par trois portes d'entrée : digestive, respiratoire et cutanée. Leur mécanisme d'action est maintenant bien connu : ces corps agissent en inhibant les cholinestérases sanguines et tissulaires.

B. - Le Parathion, introduit dans la circulation sanguine, perd un atome de Soufre et reçoit à sa place un atome d'Oxygène; (transformation en Paraoxon par oxydation hépatique). La nouvelle molécule formée après cette oxydation est la forme immédiatement toxique du Parathion; elle peut seule se combiner avec la cholinestérase sanguine et tissulaire et ainsi, l'inhiber. (La nécessité de l'oxydation hépatique explique la latence de quelques heures, des signes observés après une absorption peu intense du toxique).

L'Acétyl-Choline est le médiateur chimique du système Para-Sympathique ; (favorisant le passage de l'influx nerveux des fibres pré-ganglionnaires vers le ganglion para-sympathique, puis des fibres post-ganglionnaires aux glandes, muscles et système nerveux central.)

Pour permettre le retour à l'excitabilité des synapses après le passage de l'influx nerveux, la cholinestérase hydrolyse immédiatement l'Acétyl-Choline présente ; (une accumulation d'Acétyl-Choline bloquant l'excitabilité synaptique et entraînant rapidement des convulsions, crampes et paralysie musculaire).

On admet généralement que la cholinestérase comporte dans sa molécule, deux centres actifs : l'un, le centre anionique, attirerait les charges positives de l'Azote quaternaire de l'Acétyl-Choline et orienterait ainsi la molécule d'Acétyl-Choline dans une position telle que le deuxième centre actif, ou centre cationique, puisse exercer son pouvoir hydrolysant. L'Acétyl-Choline est alors scindée en Choline, libre, et en Acétyl qui reste fixé à l'enzyme de façon très instable, si bien qu'il y a rapidement reconstitution de l'enzyme libre, prêt à agir de nouveau, et d'acide acétique pouvant entrer dans le cycle de Krebs.

L'action d'un anticholinestérasique, comme le Paraoxon, se développerait uniquement sur le centre cationique, où il y aurait formation de Choline, mais aussi d'un complexe, non plus acétylé, avec l'enzyme, mais phosphorylé. Ce complexe phosphoryl-enzyme, au contraire du complexe Acétyl-enzyme, est très stable et ne permet donc plus la reconstitution de l'enzyme, qui est alors inhibé.

L'Acétyl-Choline n'étant plus hydrolysée au fur et à mesure de sa libération, s'accumule et donne progressivement les signes d'un hyper-fonctionnement para-sympathique, que nous rappellerons brièvement :

- d'abord apparaît la phase "muscarinique" de l'intoxication, avec :

- . troubles digestifs : nausées, diarrhée, ...
- . troubles respiratoires : dyspnée (sans doute due à un broncho-spasme).
- . troubles cardiaques : bradycardie.
- . troubles oculaires : myosis (qui ne doit pas être considéré comme pathognomonique).
- . hypersécrétions : nasales, lacrymales, sudorales.
- . pâleur et sensation de malaise.

- Ensuite, apparaît la phase "nicotinique" avec :

- . crampes, fasciculations musculaires et contractures.
- . fatigabilité musculaire intense.
- . convulsions.
- . paralysies(respiratoires surtout, entraînant la mort).

Ces deux phases étant accompagnées de signes nerveux divers :

- . angoisse, agitation, vertiges, céphalées ..
- . engourdissement, confusion, coma.

puis :

- . troubles de l'électro-encéphalogramme : bas voltage et parfois bouffées d'ondes anormales rappelant le tracé du Grand Mal.

En fait, en pratique, il est plus difficile de délimiter les différentes phases, le tableau clinique dépendant du mode de contamination et de la dose toxique en cause.

Suivant le mode de contamination, on peut observer des effets locaux variés :

- myosis, sensation de pression rétro-oculaire, congestion des conjonctives, après atteinte oculaire (projection de liquide, vapeurs).
- dyspnée, sensation d'oppression thoracique, après inhalation de vapeurs toxiques surtout, mais pouvant se produire après simple contact cutané.
- fasciculations musculaires et sueurs localisées, après contamination cutanée.

Ces signes locaux apparaissent en quelques minutes, durent plusieurs heures; (le myosis peut persister quelques jours, même après sédation des autres signes). Ils sont suivis des manifestations générales déjà décrites, dont la rapidité d'apparition est fonction de la dose de toxique mise au contact de l'organisme. Elles surviennent dans des délais variables, pouvant aller de :

- quinze à trente minutes après inhalation massive,
- à deux à trois heures après contact cutané,
- enfin, quelquefois, la mort survient en quelques minutes, si la contamination est particulièrement importante.

C. - Chez l'animal, de multiples expériences d'intoxication ont été faites. Elles montrent que, dans l'ensemble, les mêmes phénomènes sont observés chez les mammifères et chez l'homme, avec quelques variations suivant le toxique employé et l'animal observé. Nous retiendrons particulièrement quelques unes des expériences rapportées par D.F. HEATH, dans le chapitre "effects on mammals" de son ouvrage : "Organophosphorus Poisons - Anticholinesterases and related compounds".

1 - Parmi les manifestations des organes à innervation parasymphatique, on retrouve, comme chez l'homme :

- salivation, sécrétion lacrymale, troubles digestifs, broncho-sécrétion, mictions fréquentes (le volume urinaire entraînant la miction étant inférieur au volume habituel);

- plus particulière est la chromodacryorrhée du rat (émission de larmes teintées de rouge); elle peut être obtenue, chez le rat normal, par l'injection i/v d'Acétyl Choline, dont la dose seuil efficace est nettement abaissée par l'inhibition des Acétyl-Choline-Estérases (donc chez le rat intoxiqué).
- la bradycardie, enfin, dont l'origine non centrale est démontrée par le fait que : si le Sarin entraîne une bradycardie, après vagotomie et sur tronc décapité, chez le chien, le coeur ne ralentit pas, chez le chien dont la tête est irriguée par le sang d'un "chien-donneur" ayant reçu du DFP.

2 - Parmi les manifestations observées sur la musculature volontaire :

- fibrillations et fasciculations sont observées et semblent pouvoir être, dans une certaine mesure, rattachées en partie, à des réflexes monosynaptiques (récepteurs de tension).
- l'effet des organo-phosphorés à la jonction myo-neurale est longuement étudié et il semble que ces corps agissent comme anti-cholinestérasiques, entraînant donc seulement une accumulation d'Acétyl-Choline près des plaques terminales, d'où dépolarisation et blocage.

3 - Enfin, des signes "complexes", impliquant le système nerveux central, sont étudiés et nous retiendront plus particulièrement.

Il en ressort que :

la cause immédiate de la mort est l'asphyxie dans presque tous les cas.

En effet :

- La respiration cesse avant que la pression sanguine ne tombe dangereusement, et le coeur ne s'arrête pas avant une minute ou plus.
- La respiration artificielle permet au coeur de continuer à battre après une dose normalement mortelle, à moins que la dose ne soit vraiment énorme.
- Si la respiration artificielle rétablit une respiration normale, l'animal survit.

On observe habituellement une augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires, probablement par réponse réflexe à une asphyxie partielle (la respiration pouvant devenir très superficielle). Mais il est possible que, dans certaines espèces, cette accélération du rythme respiratoire soit le fait d'une action directe des anti-acétyl-choline-estérases sur le Système Nerveux Central, (peut-être par

augmentation du nombre de neurones excités par chaque impulsion sensitive).

L'auteur discute ensuite de la cause de cette asphyxie. Elle pourrait être due :

- soit à la broncho-constriction :

résultant de la stimulation du para-sympathique, ou, chez le chien, par diminution de la pression du sang en Oxygène ou par augmentation de celle du gaz carbonique, par réflexe central alors.

Il s'ensuit qu'une asphyxie partielle, de quelque origine qu'elle soit, pourrait être aggravée par ce réflexe central, et qu'un certain degré de broncho-constriction est à prévoir chez tous les animaux, que les anti-acétyl-choline-estérases agissent directement sur les bronches ou non".

- soit à la paralysie des muscles respiratoires :

à propos de laquelle l'auteur signale le rôle aggravant des convulsions, la respiration cessant rapidement chez les animaux qui ont des convulsions, mais se maintenant chez ceux qui, ayant reçu la même dose, n'ont pas de convulsions.

- soit enfin, à la défaillance du Centre respiratoire,

et le problème se pose alors de savoir, devant un tableau souvent complexe, si cette défaillance est primitive (par action centrale directe du toxique) ou secondaire à une privation d'Oxygène du centre respiratoire, à la suite d'une paralysie périphérique partielle). (Il pourrait y avoir aussi certain degré d'hypoxie par bradycardie et vasoconstriction).

Quoi qu'il en soit, et malgré la possibilité d'une défaillance circulatoire importante (que l'auteur détaille ensuite), il semble (et l'amélioration apportée par une ventilation forcée le montrerait), que la défaillance respiratoire soit le "facteur clef" dans cette intoxication.

Les effets observés sur la circulation sont importants, mais complexes.

A côté de la bradycardie décrite, la succession de faits la plus fréquente chez l'animal semble être une transitoire élévation de la pression sanguine, suivie par une chute lente. (Le sinus carotidien y jouerait un rôle, mais la stimulation du ganglion sympathique serait prépondérante).

Il y aurait aussi augmentation de la résistance vasculaire chez le chien recevant du sang d'un chien-donneur intoxiqué, orientant ainsi vers l'origine centrale de ce phénomène.

Enfin, de nombreux autres facteurs doivent contribuer à ce tableau vasculaire complexe, soit des réflexes mis en jeu par les vaisseaux eux-mêmes, ou par la privation d'Oxygène, soit encore une action directe centrale, en réalité secondaire dans l'intoxication générale de l'animal.

L'auteur étudie enfin :

- les convulsions :

rapportées surtout à l'asphyxie, mais parfois avec rôle prédisposant de l'action directe des composés phosphorés sur le S.N.C., l'accès convulsif étant cependant plus étroitement rattaché au degré général d'intoxication de l'animal qu'à cet effet spécifique sur le S.N.C.

- les réflexes musculaires.

- l'acidose :

due à l'accumulation de gaz carbonique et d'acide lactique dans le sang, par défaillance respiratoire et manque d'oxygène.

- l'hyperglycémie.

- l'action au niveau des ganglions :

où la transmission synaptique serait renforcée, sans doute par un phénomène de "recrutement" d'un plus grand nombre de fibres.

L'auteur étudie ensuite les différences observées avec les composés employés, et entre les animaux.

Il en conclut que :

"la défaillance cardiaque peut être considérée comme cause majeure de la mort, seulement si elle survient avant l'arrêt de la respiration."

Des quelques idées tirées de l'ouvrage de D. F. HEATH, nous retiendrons surtout deux notions importantes pour le traitement de l'intoxication :

1° - le rôle prépondérant de la défaillance respiratoire, d'où nous le reverrons, le rôle capital de la RESPIRATION ARTIFICIELLE.

2° - la défaillance circulatoire possible, d'où l'intérêt, dans ce cas, d'associer le MASSAGE CARDIAQUE à l'assistance respiratoire. (Comme nous l'a suggéré le Dr P. GERVAIS).

D - Des examens complémentaires peuvent être faits ; portant surtout sur le dosage des cholinestérases.

De multiples méthodes de dosage des cholinestérases ont été proposées nous ne ferons qu'en citer quelques unes :

- méthode colorimétrique :

utilisant le sang total (prélevé au bout du doigt) et dont la lecture se fait en observant la variation de couleur d'un indicateur de pH, au colorimètre.

- méthodes étudiant les variations du pH, soit :

- . en cherchant le Δ pH par heure (méthode de HENRY).
- . en maintenant le pH constant par compensation progressive.

- méthode gazométrique,

mesurant avec un appareil de WARBURG le CO_2 dégagé après addition de bicarbonate (par exemple) au sang ; cette méthode, délicate, permettant toutefois l'étude simultanée de plusieurs échantillons, alors que les autres méthodes ne le permettent pas.

- méthode spectrophotométrique sous U. V.,

permettant le dosage même sur une quantité infime de sérum.

- ou encore, la méthode du "test-paper",

utilisant aussi un très faible volume de sérum et dans laquelle on mesure le temps nécessaire à l'obtention du virage à une couleur standard. Cette méthode étant surtout recommandée dans la surveillance du traitement de la myasthénie grave, et dans le contrôle de la valeur des cholinestérases des insuffisants hépatiques, par exemple, avant une anesthésie générale, du fait de sa grande maniabilité mais de sa relative grossièreté.

(Les deux méthodes les plus employées dans le Service de Fernand Vidal étant : la recherche du Δ pH par heure, et la méthode employant l'appareil de WARBURG).

Ces examens peuvent montrer :

- si le sujet était déjà biologiquement suivi : un effondrement du taux des cholinestérases plasmatiques et globulaires par rapport au résultat précédent.

- sinon, on est surpris par des taux anormalement bas dès le premier examen.

Enfin, d'autres examens peuvent être pratiqués :

- le paranitro-phénol (métabolite du Paraoxon) peut être recherché dans les urines par la réaction de DERRIEN.

- enfin, l'électro-encéphalogramme montre parfois des anomalies.

Les doses toxiques de ces insecticides organo-phosphorés sont très faibles; les chiffres varient avec les auteurs, mais on peut considérer que la dose de UN MILLIGRAMME par Kilo (chez un adulte) de Parathion pur, est mortelle. C'est dire le risque énorme que représentent même de toutes petites doses de ces produits. (Mais tout dépend, évidemment, de la susceptibilité individuelle, de la rapidité d'intoxication plus ou moins grande, des conditions personnelles et extérieures aggravantes...).

o O o

II - PRINCIPALES CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION

Parmi les 142 appels téléphoniques concernant des intoxications par insecticides, reçues à l'Hôpital Fernand Widal pendant l'année 1962 18 concernaient des intoxications par Organo-Phosphorés. De janvier à septembre 1963, 8 autres appels du même genre ont été enregistrés.

Au total, dans ces 26 cas d'intoxication, on relève :

- 14 fois le Parathion (seul ou en mélanges divers).
- 7 fois le Malathion.
- 2 fois le Phosdrin.

Le 26 cas se répartissent de 14 mois à 60 ans.

Parmi les 20 dont le sexe est précisé : 5 sujets féminins seulement.

Parmi les 20 dont l'âge est précisé :

- 9 ont moins de 5 ans (dont 2 fillettes).
- 9 ont de 29 à 50 ans (dont 2 femmes).

Sur le graphique suivant (1), nous-pouvons représenter cette répartition par tranches de 5 années d'âge :

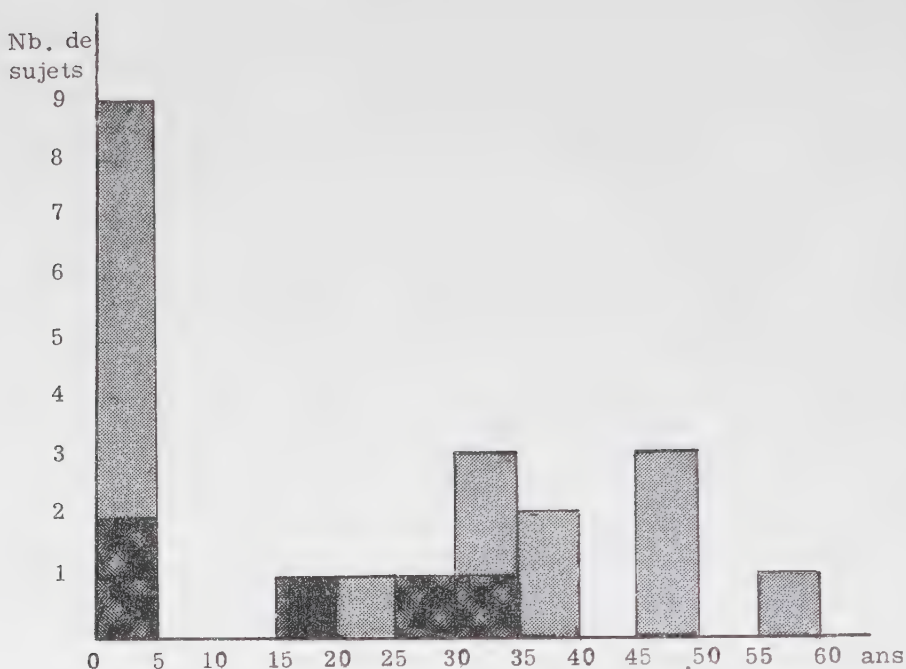


Fig. 1

Ce graphique fait apparaître la fréquence maxima de l'intoxication chez l'enfant, et chez l'adulte de 30 à 50 ans, c'est-à-dire à la période d'activité professionnelle optima.

Pour ce qui est du mode de contamination, dans les 24 cas où il est précisé, nous trouvons :

- 13 fois la voie orale ... dont 6 enfants de moins de 5 ans.
- 9 fois la voie pulmonaire dont 1 enfant.
- 1 fois la voie cutanée seule enfant de 2 ans.
- 1 fois par voies cutanée et pulmonaire associées.

Parmi les adultes :

- dans la majorité des cas, il s'agit d'ouvriers agricoles ayant été intoxiqués après manipulation ou pulvérisation du produit toxique. (Parmi ces travailleurs agricoles, deux vignerons).

- dans un cas, il s'agit de la projection cutanée du produit après explosion d'un appareil contenant du Parathion.

- dans un cas (une femme de 29 ans) : absorption accidentelle de 1 cuillerée à soupe de bouillie de Parathion à 10 %.

- enfin, dans un dernier cas, tentative de suicide d'une jeune femme.

Donc, l'étude de ces quelques observations nous permet de penser que les deux catégories de sujets présentant le plus fréquemment l'intoxication organo-phosphorée, sont : les enfants ; et les travailleurs agricoles.

Mais, d'une manière plus générale, on peut dire que l'intoxication apparaît avec une fréquence variable, à tous les stades de la manipulation de ces produits :

- lors de la préparation : chez les manipulateurs, préparateurs, conditionneurs, etc... (fréquence assez faible).

- lors de l'emploi : ouvriers agricoles, vigneron, ... horticulteurs travaillant en serres (grande fréquence). Utilisateurs non spécialisés : chefs de petites exploitations, particuliers.

- chez les consommateurs de comestibles traités récemment par ces produits (assez rarement ; cependant, en 1955, dans les Archives Françaises de Pédiatrie, M. M. CHOPPY, WEILL et LEBRETON rapportent les "deux premiers cas français d'intoxication d'enfants par le Parathion" après ingestion de fruits d'un jardin traité peu de jours avant avec du Parathion).

- accidentellement, surtout, par absorption buccale ou cutanée essentiellement (grande fréquence, et même, totalité des cas chez les enfants.

- enfin, parfois, dans un but de suicide.

III - CONDUITE A TENIR

Sauf en cas d'intoxication massive, il y a toujours un intervalle libre entre le moment de la contamination et l'apparition des symptômes ; ce qui permet, si l'intoxication est suspectée, de prendre toutes dispositions pour la mise en place du traitement nécessaire.

Le traitement fait essentiellement appel à :

- 1 - l'Atropine (mais avec certaines réserves parfois),
- 2 - un antidote spécifique, comme le Pralidoxime,
- 3 - la respiration artificielle.

1 - L'ATROPINE

Celle-ci agit en s'opposant aux effets de l'accumulation de l'Acétyl-Choline; (l'Atropine est le type même des para-sympathico-lytiques), mais elle n'a aucune action sur l'inhibition des cholinestérases elle-même.

Reprenons ce qu'en disent J. CELICE, J. FOURNEL, P. HILLION, P. BARTHELME et S. ROGER (dans les Archives des Maladies Professionnelles, t. 22, Mars 1961).

"Le sulfate d'atropine sera utilisé de préférence par voies sous-cutanée ou mieux intra-veineuse. Chez les sujets peu atteints (mais on ne sait pas l'évolution d'une intoxication surtout lorsque la tête et la face ont servi de porte d'entrée) on pourrait donner par voie orale des granules dosés à cinq dixièmes de milligramme, à la dose d'un granule toutes les heures jusqu'à sécheresse de la bouche et légère mydriase, mais cela sous surveillance médicale dans les intoxications très légères.

"Chez les sujets fatigués, plus intoxiqués, l'atropine sera injectée par voie intra-veineuse. D'emblée, on prescrira un demi-milli-

gramme, qui sera renouvelé au bout d'une demi-heure ou moins, selon l'état du sujet, l'intensité des symptômes toxiques et selon le laps de temps écoulé entre l'intoxication et le début du traitement.

"Les doses seront renouvelées dans les heures suivantes.

"On se basera pour espacer les injections et diminuer les doses sur le retour à la dilatation pupillaire (après le myosis caractéristique du début de l'intoxication), sur la diminution de la sialorrhée, et sur la sécheresse de la bouche. La tachycardie, que l'on peut constater, n'est pas toujours le fait d'une intoxication belladonnée, elle est plus souvent (surtout constatée dès le début des accidents) concomitante à l'encombrement broncho-pulmonaire (contre lequel une intubation trachéale avec aspiration est parfois nécessaire). Les doses d'atropine auxquelles ont été obligés d'avoir recours sont nettement supérieures à celles indiquées au Codex ; mais les intoxiqués tolèrent bien mieux que le sujet normal cet alcaloïde, nos malades graves ont reçu au début du traitement, en 2 heures 30, l'un 2, 50 mg., l'autre 2, 75 mg., et en 20 heures 5, 45 mg. et 5, 50 mg. ...".

Les auteurs français semblent donc employer des doses fortes mais ne dépassant guère 4 à 6 mg. par 24 heures, en général, qui permettent de maintenir une atropinisation suffisante et durable, pendant toute la phase critique.

Pour William F. DURHAM et Wayland J. HAYES (in "Archives of Environmental Health" de juillet 1962), les doses d'atropine utilisables pourraient être très élevées, atteignant jusqu'à 25 ou 50 mg. par 24 heures.

Les sujets intoxiqués présentent une tolérance remarquable à l'atropine, ce qui leur permet de supporter de fortes doses.

Les intoxications bénignes ne recevront évidemment pas de doses aussi fortes. Mais, il est indispensable de noter que :

a) un sujet intoxiqué doit observer un repos musculaire complet, (ce qui permettrait aux cholinestérases de retrouver plus rapidement un taux normal). (J. CELICE).

b) si l'état d'un sujet est tel qu'il commande, ne serait-ce qu'une seule administration d'atropine, ce sujet doit rester en observation hospitalière pendant au moins 24 heures. (Précaution évitant que l'atropine, en masquant certains signes de l'intoxication, ne fasse méconnaître une atteinte sévère.) (mentionné à plusieurs reprises par W. DURHAM et W. HAYES, article déjà cité).

Ces derniers auteurs soulignent aussi que certaines conditions contre-indiquent l'emploi de l'atropine, alors que de nombreux praticiens semblent ne tenir compte que de l'agent causal de l'intoxication

selon une formule qui pourrait être :

"intoxication par organo-phosphorés = atropine"

quel que soit l'état du malade.

Mais, en aucun cas, on ne pourra administrer d'emblée de fortes doses d'atropine à un malade anoxique. En effet, en cas d'anoxie, l'administration d'atropine risquerait de déclencher une FIBRILLATION VENTRICULAIRE. D'où la nécessité d'une prudence extrême dans ce cas.

L'atropine étant inefficace sur les manifestations nicotiques de l'intoxication, (donc sur la fatigabilité ou la paralysie des muscles respiratoires) dans ce cas, on placera d'abord le malade sous respiration artificielle, et on n'administrera l'atropine à dose massive que lorsque l'anoxie sera en voie de correction.

On serait tenté d'utiliser l'atropine localement, dans le cas d'une contamination oculaire surtout, soit sous forme de : Collyre à l'Atropine à 0,5 ou 1 %, soit sous forme d'Homatropine à 2 %. Le plus souvent, cet usage local suffit à faire céder myosis et céphalée, mais on se prive alors d'un symptôme de surveillance important, (le myosis), (bien que certains auteurs considèrent que le diamètre pupillaire ne doit pas être utilisé comme un test de gravité ou comme mesure de l'atropinisation).

Enfin, il faut noter que, bien que d'une efficacité certaine lorsque l'intoxication est déclarée, l'atropine ne devra jamais être utilisée de manière préventive ; l'expérimentation sur des animaux aurait en effet montré la gravité de l'intoxication accrue après "Atropine préventive" (en relation, probablement, mais en partie seulement, avec une absorption supérieure par le tractus respiratoire en particulier, l'atropine s'étant dans ce cas opposée à la bronchoconstriction qui apparaît normalement à l'inhalation d'un gaz toxique par l'animal).

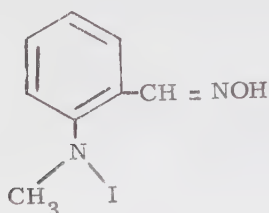
2 - LES ANTIDOTES SPECIFIQUES

Devant l'inefficacité de l'atropine sur les effets nicotiques, les chimistes ont cherché des corps capables d'agir sur les cholinestérases pour les réactiver en libérant l'enzyme du complexe phosphoré stable dans lequel il est lié.

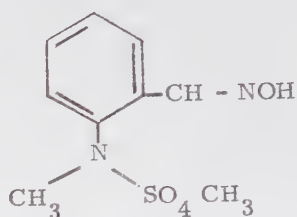
En 1955, WILSON et GINSBURG signalèrent que l'iodo-méthylate de l'alpha-pyridolaldoxime(ou P. A. M.) avait le pouvoir de réactiver les cholinestérases. De nombreux composés voisins furent proposés : MINA ; DAM ; TMB 4...

De nombreux travaux se succédèrent pour trouver l'oxime le

le plus actif dans la réactivation des cholinestérases, *in vitro* et *in vivo*. Les fortes doses nécessaires d'iodo-méthylate de l' α -pyridolaldoxime firent redouter l'intolérance de la molécule iodée contenue dans ce corps ; c'est pourquoi on s'orienta vers un dérivé sulfo-méthylé plutôt que iodo-méthylé du P-AM.



iodo-méthylate.



sulfo-méthylate de la
N méthyl- α pyridolaldoxime

Ce dérivé sulfo-méthylé = Pralidoxime ou 76-76 RP (commercialisé en France sous le nom de CONTRATHION*) apparaît donc comme l'antidote de choix de l'intoxication par les anti-cholinestérasiques. C'est une poudre cristalline, blanche, à point de fusion vers 112 à 114°, très soluble dans l'eau.

Des études complexes ont montré que les oximes ont trois sortes d'actions :

a) Réactivation de l'enzyme inhibé (probablement par combinaison directe entre l'enzyme phosphorylé et l'acide hydroxamique, puis par hydrolyse d'une partie de la molécule organo-phosphorée, une troisième réaction permettant la régénération et la libération ultérieure de l'enzyme actif).

b) Réaction directe avec la molécule organo-phosphorée et inactivation de celle-ci.

c) Possibilité aussi d'inhiber les cholinestérases si emploi à doses massives ; (avec apparition dans ce cas des mêmes signes "nicotiniques" chez des animaux en ayant reçu une dose létale : paralysie respiratoire, convulsions, soubresauts musculaires...).

Chez l'homme, toutefois, l'effet de réactivation de l'enzyme inhibé, est de loin prédominant, et aucun effet annexe en relation avec la capacité d'inhibition des cholinestérases n'a été signalé. Tout au plus, une injection intra-veineuse rapide d'iodo-méthylate de PAM a-t-elle provoqué une éphémère sensation de fatigue, avec nausées et vertiges. Le sulfo-méthylate n'aurait provoqué aucune manifestation désagréable.

Il semble donc que le sulfo-méthylate de PIAM, pratiquement atoxique chez l'homme et efficace dans la réactivation des cholinestérases, soit l'anti-dote de choix des organo-phosphorés. Mais son emploi n'empêchera pas, au contraire, l'utilisation de l'Atropine ; une synergie semblant exister entre celle-ci et le PRALIDOXIME.

Pour sa posologie, nous pouvons reprendre ce qu'en ont dit J. CELICE, J. FOURNEL, L. JULOU et G. DUCHESNAY (dans une communication à la séance du 15 juin 1960 de la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie) :

"Le sulfométhylate de l'alpha-pyridylalldoxime peut s'employer par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse. La voie artérielle n'est pas à utiliser, même en cas de traitement d'une myasthénie grave surabondamment soignée par des anticholinestérasiques.

"Expérimentalement, chez l'animal, cette voie d'action a un pouvoir très limité.

"Dans nos prochaines notes, nous relaterons les résultats obtenus dans quelques maladies et dans le traitement des intoxications par les produits organophosphorés.

"Nous pouvons déjà indiquer que par voie orale, on peut donner par doses, de 200 à 500 mg. de base, et de 1 à 2 g. par 24 heures, en surveillant la tension artérielle et en restreignant la dose si il y a une poussée hypertensive.

"La voie intraveineuse est nécessaire en cas d'intoxication aiguë. Nous nous servons d'une solution de 0,200 g. du produit lyophilisé dans 5 ml. (au minimum) de sérum physiologique ou d'eau distillée ; l'injection doit être poussée lentement (un ml. par minute) et peut être renouvelée un quart d'heure, une demi-heure après.

"En cas grave, la dose totale d'un gramme peut être atteinte en une heure après la première injection. Dans ce cas, il vaut mieux utiliser un goutte-à-goutte intraveineux de la dose totale dans du sérum physiologique chloruré sodique. On pourra en surveillant les taux des cholinestérases renouveler éventuellement les doses jusqu'à deux ou trois grammes dans les 24 heures (cette dernière posologie étant réservée aux intoxications très graves).

"Nous préférons la voie intraveineuse à la voie intramusculaire pour les intoxications ; les injections intrafessières peuvent être utilisées en clinique ; nous les réservons aux malades chroniques, quand elles sont bien supportées, quelques sujets se plaignent en effet de douleurs aux points d'injection.

"Nous n'avons pas observé d'accidents aux doses que nous pré-

"Nous n'avons pas observé d'accidents aux doses que nous préconisons. L'injection intraveineuse trop rapide d'une dose d'un gramme peut donner une sensation de malaise, qui doit normalement s'atténuer en quelques minutes. Nous avons aussi noté une élévation passagère de la tension artérielle, ce qui incite à ne pas injecter de doses massives chez des sujets âgés artério-scléreux."

Donc, au total, pour les intoxications :

- voie intra-veineuse LENTE
- doses pouvant être répétées jusqu'à 1 à 2 g. par 24 heures (3 g. dans les cas très graves).
- sous surveillance des taux de cholinestérases, et surtout de la tension artérielle.

Les résultats sont en général rapidement excellents, la tolérance est bonne, compte-tenu des précautions d'injection à respecter.

Toutefois, dans le cas d'une intoxication légère, si l'Atropine semble suffisamment efficace seule, on se dispensera de l'emploi du Contrathion, alors inutile.

3 - LA RESPIRATION ARTIFICIELLE

La paralysie des muscles respiratoires est la principale complication à redouter. En effet, si on peut faire passer au malade la phase critique de l'intoxication (les 36 premières heures), l'Atropine et le PAM auront alors largement le temps d'agir, et le malade sera sauvé. C'est dire le rôle capital de l'oxygénothérapie et de la respiration artificielle. Celle-ci sera mise en oeuvre d'emblée devant un malade asphyxique auquel l'Atropine ne pourra être donnée qu'après correction de l'anoxie.

Elle se fera avec les appareillages modernes, grâce à une trachéotomie qui permettra l'aspiration trachéo-bronchique en cas d'encombrement pulmonaire. Elle devra se continuer aussi longtemps que nécessaire ; la longue durée de son emploi n'étant pas l'indice d'une impossibilité de récupération ultérieure totale. Elle sera équilibrée par la surveillance de l'état du malade et le contrôle répété de sa réserve alcaline.

4 - LES SOINS COMPLEMENTAIRES

Après l'administration d'Atropine et de PAM, et après la mise en route de la respiration artificielle, d'autres gestes sont nécessaires :

a) La décontamination du malade, selon la voie d'entrée du toxique (elle devrait, nous le verrons au chapitre "prévention", être immédiate, au moment de l'accident ou dès que l'intoxication est suspectée). :

- en cas d'ingestion :

si le patient est encore conscient et s'il ne présente pas de vomissements spontanés abondants : faire vomir - on peut ensuite faire avaler de l'eau puis faire vomir à nouveau (réalisant ainsi une sorte de lavage d'estomac naturel sommaire). (Employer des moyens mécaniques). Si les vomissements sont insuffisants : lavage d'estomac.

- en cas d'inhalation :

si le patient est encore conscient, on peut dans ce cas aussi faire vomir, puis faire rincer soigneusement le carrefour laryngo-pharyngé pour en enlever toutes les particules de toxique déposées.

- si contact cutané ou muqueux :

lavage immédiat à grande eau, avec du savon, ou à l'eau bicarbonatée à 5 %. Déshabillage complet du malade.

Si l'état du malade le permet : bain complet avec nettoyage soigneux des régions contaminées, en évitant toute érosion cutanée ou muqueuse, puis passage à l'alcool (les organo-phosphorés y sont plus solubles que dans l'eau), pour éliminer toute trace de toxique ayant résisté à l'eau et au savon.

- si contact oculaire :

irriguer l'oeil avec de l'eau ou une solution isotonique (le contact oculaire entraîne une absorption particulièrement rapide).

b) Le traitement symptomatique :

- toniques cardio-vasculaires (camphre) ;

- rééquilibration hydro-électrolytique si nécessaire après vomissements ou diarrhée, mais en évitant toute surcharge hydrique qui favoriserait l'encombrement bronchique.

c) La surveillance constante du malade :

- état général,

- pouls : une tachycardie légère signant l'atropinisation,

- état respiratoire : l'indication de la respiration assistée pouvant se poser de façon brutale et impérative, même après amélioration notable due à l'Atropine.

- apparition de convulsions (indication de l'emploi du Gardénal sodique).

- température (la fièvre pouvant être seule responsable de la tachycardie).

d) Pendant toute la durée de ce traitement, certaines gestes sont à éviter formellement :

- il ne faut pas alimenter le sujet : pas de lait, pas de corps gras, pas d'alcool.

- il faut s'abstenir de certaines médications, telles que :

- . Morphine,
- . Théophylline et ses dérivés,
- . tranquillisants,
- . Phénothiazine et particulièrement Chlorpromazine,
- . Succinylcholine - Coramine - Lobéline.

- enfin, nous l'avons vu, jamais d'Atropine d'emblée à un malade cyanotique avant de l'avoir mis sous respiration assistée.

e) Enfin, certains auteurs (J. CELICE) associent systématiquement le Diparcol à l'Atropine et au PAM (l'action expérimentale du Diparcol paraissant plus particulièrement efficace sur le syndrome central).

En tenant compte des divers moyens d'action exposés ci-dessus, on pourra proposer comme "SCHEMA DE TRAITEMENT" en cas d'intoxication aiguë :

1° - la décontamination : d'urgence sur le lieu de l'accident si possible (secouristes), ou à l'arrivée à l'Hôpital.

2° - l'évacuation d'urgence (au besoin sous respiration artificielle dans les cas très sévères).

3° - la respiration artificielle : d'emblée si paralysie ou anoxie, ou "à la demande" à n'importe quel moment de l'évolution.

4° - l'Atropine : 1/2 à 1 mg. d'emblée en i/v, puis 1/2 mg. répété tous les quarts d'heure, jusqu'à apparition des signes d'atropinisation (un total de 4 à 6 mg. étant presque toujours très suffisant dans les 24 premières heures, même dans les cas sévères).

5° - le Pralidoxime (ou Contrathion) : d'emblée dans la plupart des cas, en i/v lente de 200 mg. répétées, ou en perfusion. Dans les cas très graves, on peut ainsi atteindre 1 g. la première heure et 3 g. le premier jour. Les jours suivants, on continue le médicament à doses plus faibles, suivant état du malade et dosages des cholinestérases.

6° Traitement symptomatique.

f) Résultats :

Lorsque le traitement est appliqué assez rapidement et que la dose toxique n'est pas trop massive, les résultats sont très rapidement favorables.

Sous l'effet de l'Atropine et du Pralidoxime, il y a retour à la conscience et sédation des principaux autres signes en un à trois jours (le myosis et la céphalée persistant parfois plus d'une semaine).

Le taux des cholinestérases demande cependant un à deux mois pour retrouver la normale, laissant au sujet une susceptibilité passagèrement accrue au toxique.

Nous venons de voir quelle devrait être la conduite à tenir "idéale", mais en pratique, elle n'est pas toujours réalisée, ni réalisable, les centres ruraux recevant ces malades ne disposant pas toujours à l'instant de l'équipement nécessaire.

Quelques observations illustreront la difficulté de cette mise en pratique du traitement.

IV - MISE EN PRATIQUE ET RESULTATS

1 - Une observation très complète a été envoyée dans le service par l'Hôpital de BLOIS ; nous la transcrivons intégralement : avec l'aimable autorisation de Mr le Dr MULLER.

"La malade entre dans le service le 27 juillet en état d'intoxication aiguë. Elle a été trouvée sur les berges de la Loire, dans le coma, ayant à proximité d'elle un flacon de Dalphène à demi-vidé.

"L'interrogatoire de la famille, confirmé par les déclarations ultérieures de la malade nous apprend que celle-ci a absorbé environ 125 cc. du produit très tôt le matin.

"D'emblée, on connaît donc deux éléments, d'une part la nature du produit et, d'autre part, la longue durée qui s'est écoulée entre l'ingestion et l'hospitalisation. Le Dalphène est un insecticide organophosphoré du type Parathion.

"A son entrée dans le service, le 27 juillet, vers 20 heures, la malade présente la symptomatologie suivante :

- coma vigile avec abolition des réflexes,
- myosis punctiforme,
- diarrhée abondante,
- encombrement respiratoire avec émission de mucus par la bouche et par les narines,
- irrégularité respiratoire,
- bruits du coeur nets et bien frappés - T.A. = 8/4,
- température : 37°, 2 - Pouls à 80.

"Devant cet état, une thérapeutique symptomatique est mise d'emblée en marche, avec trachéotomie et pose d'une canule. Une perfusion est posée de glucosé isotonique à laquelle on ajoute Ouabafine et Micorène. Vers 22 heures, un examen d'urines nous montre une glycosurie à ++++ avec acétonurie à ++++.

"On décide d'arrêter le glucosé que l'on remplace par 500 cc. de Soluté salé isotonique, une ampoule de Cocarboxylase est ajoutée à la perfusion.

"A 23 heures, on donne à la malade UN milligramme d'Atropine en i/v ; on ajoute 20 unités d'Insuline également par voie veineuse.

"Le 28 juillet : à 0 h. 15 le sucre est encore à ++++ dans les urines. On donne à nouveau 20 unités d'Insuline et UN milligramme d'Atropine. On ajoute dans la perfusion une ampoule de Cocarboxylase et 2 ampoules de Coramine.

"A 1 heure, la T.A. tombe à 6/2. On décide d'employer la Néosynéphrine qui remonte rapidement la T.A. à 12/5. On donne à nouveau UN milligramme d'Atropine.

"La glycosurie est alors à +++, l'acétonurie à ++.

"A 1 h. 1/2 : la T.A. redescend à 7/4 et l'on redonne une ampoule de Néosynéphrine, que l'on complètera par 2 autres ampoules à 2 h. Cependant, que l'on remplace le flacon de sérum salé par un flacon de Bicarbonaté isotonique. L'on donne à nouveau UN milligramme d'Atropine auquel on adjoint une Cocarboxylase et un Soludécadron.

"A ce stade, c'est-à-dire vers 2 heures du matin, on est donc en présence d'une malade dans le coma, ne vomissant pas, n'ayant plus de diarrhée, n'ayant pas de trémulation musculaire, ayant un état cardiaque satisfaisant, mais ayant tendance à une chute de la T.A. qu'il faut corriger sans cesse par les vaso-presseurs.

"Par l'orifice de trachéotomie, la malade reçoit continuellement de l'Oxygène.

"La diurèse obtenue par sondage est satisfaisante. Chaque sondage pratiqué pour la recherche de la glycosurie ramenant environ un demi-haricot d'urine.

"Le myosis reste punctiforme malgré QUATRE milligrammes d'Atropine.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION DE BLOIS.

Etat de la malade		COMA.	Chute T.A.	Vomissements.		TA : 13/6 P : 130 Q : 38° Myosis +		Crise Convulsive.	Q : 37° TA : 13/2	
Glycosurie.	++++	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
Asétonurie.	++++	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
TRACHÉOTOMIE	20 ^h	28 ^h	3 ^h	4 ^h	8 ^h	12 ^h	18 ^h	12 ^h	18 ^h	30
ATROPINE. (mg)				1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	
CONTRACTION.										
(200mg)										
SÉRUM										
Glucose iso.										
Salé iso.										
Bicarbonaté										
Coarboxylase.										
Quinine - Micrine										
Coramine		2								
Neosynaphrine			3							
Hestamyl										
Insuline (20 u.)										
Sublévudron										
Chophylol										
Pénicillins (millions)			3	5						
General										
27-7-69	20 ^h	28 ^h	4 ^h	12 ^h	18 ^h	29	6 ^h	12 ^h	18 ^h	30

"Un appel téléphonique avec l'Hôpital Fernand Widal nous permet d'envisager une thérapeutique spécifique de cette intoxication. Malheureusement, l'Hôpital ne dispose pas de cet antidote "Contrathion Spécia" et nous sommes obligés d'envoyer une ambulance à Tours pour nous ramener le médicament. Ce n'est donc qu'à 3 h. 30 que le Contrathion sera mis en marche. A noter, enfin, qu'à 2 h. 30 la recherche du sucre et de l'acétone est négative.

"A 3 h. 30, la malade reçoit 2 ampoules i/v de Contrathion et sa T.A. ayant rechuté à 8/4 on ajoute 2 ampoules de Néosynéphrine.

"A 4 h., on ajoute à l'autre bras un flacon de glucosé isotonique de 250 cc.

"A 6 h., il n'y a toujours pas de glycosurie ni d'acétonurie. On donne à la malade une ampoule de Contrathion.

"A 6 h. 30, on ajoute 3 millions de Pénicilline.

"Au total, la première nuit de la malade ne se termine pas trop mal. Les troubles ont été corrigés au fur et à mesure, la glycosurie et l'acétonurie ont disparu. La malade au réveil présente de vagues retours de conscience.

"La diurèse se maintient à un débit très satisfaisant et l'on remarque que depuis l'administration de Contrathion les urines sentent très fort le Parathion, ce qui semble indiquer que la malade tend à éliminer son produit.

"Vers 8 h., la malade est prise de vomissements liquides très abondants de couleur chocolat. On donne une ampoule de Contrathion. Il n'y a toujours pas de sucre et d'acétone dans les urines.

"A 10 h., la malade est prise de vomissements bilieux et il apparaît indispensable de pratiquer une dénudation veineuse pour passer des perfusions à la malade. A ce stade, on met en marche un flacon de Bicarbonaté isotonique de 500 cc. à un bras et un glucosé par la dénudation. On ajoute 2 Coramine, une Ouabaine et 5 millions de Pénicilline.

"A 11 h., on note la présence de faibles traces de sucre dans les urines. On donne 3/4 mg. d'Atropine et une ampoule de Contrathion.

"A 14 h. : pas de sucre ni d'acétone = 1 Contrathion. Mise en marche d'un bicarbonaté.

"A 19 h. 30 = 1 Contrathion - 1/2 mg. d'Atropine.

"A ce stade la T.A. est à 15/6 - le pouls à 130 - la température à 38°2 - la diurèse reste très bonne. Le myosis a à peine diminué.

LE 29 JUILLET 1963

"A 2 h. : un Contrathion - 3 millions de Pénicilline. Le sondage ne ramène que quelques gouttes d'urine seulement. La T.A. se maintient à 14/4.

"A 4 h. : 1/2 mg. d'Atropine.
diurèse 35 cc - sucre dans les urines : 0. Acétone : +++. Mise en place d'un flacon de Bicarbonaté et de 2 ampoules de Cocarboxylase.

"A 5 h. : un Contrathion.

"A 9 h. 30 : sucre = 0 - Acétone ++. Mise en place d'un deuxième flacon de Bicarbonaté.

"A 10 h. : 3 millions de Pénicilline : 1/2 mg. d'Atropine.
P.L. : liquide clair, non hypertendu.

"A 12 h. 30 : crise convulsive cédant rapidement sous Gardénal sodique. Sucre = 0 - Acétone +++,

Résultat des examens de laboratoire :

- L.C.R. : cytologie : 0,2 Eléments par mm³.
albumine : 0,33
sucre : 0,82
- N.F. : GR : 4.700.000 Hb : 98 %.
GB : 15.600
PN : 90
L : 4 % M : 6 %.
- R.A. : 46 %
- Potassium : 118 mg.
- Sodium : 2,96 gr.
- Calcium : 88 mg.
- Glycémie : 1,39 gr.
- Urée : 0,77 gr.

Dans les urines, présence de leucocytes assez nombreux et d'hématies ; rares cellules épithéliales.

"A 16 h. 30 : urines = 200 cc - Sucre = 0, Acétone = traces.

"A 17 h. : glucosé isotonique - 2 ampoules de Chophytol, 1 ampoule de Cocarboxylase.

"A 19 h. : 1/2 mg. d'Atropine - 1 Contrathion - 2 heptamyl - 2 millions de Pénicilline.

Urines : 350 cc - sucre + - Acétone ++. T.A. 13/2. T° 37°6.

Il est à signaler que les urines sentent de plus en plus l'insecticide.

"A 22 h. 30 : urines 250 cc - sucre ++++ - Acétone = traces.

LE 30 JUILLET 1963

"A 1 h. 30 : urines 200 cc. - sucre + - Acétone = traces.

La malade est très énervée. Injection d'un Gardénal sodique. Mise en place d'un sérum bicarbonaté de 500 cc.

"A 5 h. : 1 Contrathion i/v.

urines : 250 cc. - sucre : 0 - Acétone +++. On ajoute 2 ampoules de Cocarboxylase dans le Bicarbonaté en cours.

A PARTIR DU 31 JUILLET

"La diurèse se maintient constamment à un niveau satisfaisant ; la T.A. également. Le sucre et l'Acétone ne réapparaîtront plus dans les urines.

"Les perfusions seront maintenues de façon à permettre l'élimination constante du produit. Le Contrathion sera poursuivi jusqu'au 2 août à raison de 3 à 4 ampoules par jour. La malade va récupérer toute sa conscience ; les réflexes réapparaîtront progressivement. Aucun autre accident convulsif ne se manifesterà.

"Toute l'activité médicale va se concentrer sur la rééquilibration des troubles électrolytiques de la malade; par administration de Potassium et de Calcium.

"La kaliémie va passer de 118 mg. le 28 juillet
à 138 mg. le 1er août
et 178 mg. le 11 août.

La calcémie passera de 88 mg. à 91 puis 94 mg.

Le sodium passera de 2,98 gr. à 3,12 gr.

La glycémie sera normale le 13 août, à 0,98 gr.

"A sa sortie, la malade ne présente plus aucune symptomatologie fonctionnelle. Toutes les fonctions sont normales :

- Rein : urée normale, pas d'albuminurie, examen cytobactériologique normal.

- Foie - Myocarde (E.C.G. strictement normal.

- Examen neurologique normal.

- Tube digestif normal.

"Le psychisme reste l'élément pronostic majeur : il semble que cette malade soit une psychotique obsédée par les néoplasies. En tout cas, elle semble fort contente de sortir vivante de l'Hôpital ; mais se méfie avant tout des réactions incontrôlées qui restent possibles.

CONCLUSION

"Il s'agit donc d'une intoxication par 125 cc. d'un dérivé du Parathion n'ayant été hospitalisée que 12 h. après l'ingestion du produit. La thérapeutique a débuté par la trachéotomie faite d'emblée dès l'entrée de la malade dans le service.

"Dans les premières heures, la malade a reçu des toniques cardio-respiratoires, de l'Atropine à doses massives et de la Néosynéphrine qui a très bien corrigé les tendances hypotensives. Par la suite, a été rajouté le traitement spécifique par le Contrathion, 7 ampoules en 24 h.

"La diurèse a été toujours à peu près correcte, en rapport avec les quantités importantes de liquide apportées par des perfusions soit de glucosé, soit de bicarbonaté.

"Les incidents observés ont été de plusieurs ordres : avant tout, un grand déséquilibre du métabolisme des glucides, chez une malade qui ne présentait pas ces troubles au préalable : glycosurie avec acétonurie. Pendant trois jours, sucre et acétone ont été suivis régulièrement dans les urines et il a même paru nécessaire de donner de l'Insuline la première nuit.

"Accidents d'hypotension apparus dans le courant de la première nuit et corrigés par 6 ampoules de Néosynéphrine. Par la suite la T.A. s'est toujours maintenue aux alentours de 14-15 de maxima. Quant à la minima, il convient de noter que, pendant 3 jours, il semble que celle-ci ait été très basse, de l'ordre de 1 à 4 cm. de mercure. Très souvent, lors de la décompression complète du brassard, on entendait encore les battements.

"Accident convulsif apparu le deuxième jour, corrigé par le Gardénal sodique ; sans suite.

"Au total, dès le quatrième jour, la malade se portait fort bien, et la rééquilibration électrolytique a permis de faire sortir du service une malade parfaitement rétablie sur le plan somatique. Quant au plan psychique, il reste difficile d'avoir la certitude que cette malade ne récidivera pas.

"Néanmoins, elle semble avoir récupéré une thymie de bonne qualité, plutôt enjouée d'ailleurs.

"Nous n'avons pu la décider à se faire examiner par un psychiatre et cela est dommage car il semble que sa psychose soit assez profonde."

Pour résumer, nous pouvons représenter les soins donnés pendant les 56 premières heures sur le graphique (2).

Enfin, il convient de noter quelques points particuliers :

1° - La gravité particulière de ce cas, due à :

- la très forte dose de toxique ingéré (125 ml);
- le très long délai (12 heures) écoulé entre l'intoxication et l'hospitalisation.

2° - la trachéotomie avec oxygénothérapie a été mise en place immédiatement, et l'Atropine administrée dès que le problème respiratoire a été résolu par la trachéotomie. La dose d'Atropine administrée (4 mg. en 3 heures) n'est pas massive, mais l'observation ne précise pas si il y a eu ou non apparition des signes de l'atropinisation.

3° - l'absence de Contrathion à l'Hôpital a retardé de une heure et demi son administration ; (mais il faut souligner la rapidité d'organisation et de réalisation de cette "expédition Contrathion", avec un voyage aller et retour de 120 km. !!).

4° - Le Contrathion a été administré à doses fractionnées de 400, puis 200 mg., totalisant :

- 1,6 g. pendant les 24 premières heures (dont 1,2 g. dans les 12 premières heures.)

Au total, grâce à la trachéotomie, à l'Atropine, au Contrathion et à une compensation continue des différents troubles cardio-vasculaires, hydro-électrolytiques et métaboliques observés, la malade a retrouvé un état normal en moins de 4 jours, malgré la gravité initiale de son cas.

2 - Deux autres observations de l'Hôpital de NARBONNE
concernent deux hommes de 59 et 50 ans, intoxiqués par inhalation,
dans la matinée, de MicroKriss soufré (contenant Soufre, Cuivre et
Parathion).

Ils présentent à 13 heures 15, au moment de leur hospitalisa-
tion :

- tous deux :

- . gêne respiratoire (dyspnée et tirage)
- . sueurs profuses
- . angoisse
- . mais : ni encombrement bronchique,
ni agitation,
ni myosis, ni mydriase.

- le plus âgé :

- . T.A. et pouls normaux.

Il reçoit

- . à 13 h. 30 : Diparcol (i/v).. 0,25
Atropine 0,5 mg.
Cytochrome.... 2 x 5 ml.
- . à 13 h. 40 : Diparcol (i/m). 0,25
Atropine 0,5 mg.
- . à 14 h. : Atropine 0,5 mg.
Théraléptique
Camphophylline (i/m).

soit : 3 fois 1/2 mg. d'Atropine en 1/2 heure
et 0,50 gramme de Diparcol.

Une amélioration très rapide est constatée, malgré la présen-
ce antérieure d'un emphysème chronique.

Les deux jours suivants, il reçoit :

- . Striadyne (i/m et per Os)
- . Uteplex,

... et sort "guéri et sans séquelles" le cinquième jour.

- le plus jeune

- . T.A. imprenable, et pouls à peine perceptible, in-
comptable.

Il reçoit :

- . à 13 h. 30 : Diparcol (i/v)... 0,25
Atropine 0,5 mg.
Cytochrome... 2 x 5 ml.
Micorène
Oxygénation au masque,
sous pression positive.
- . à 13 h. 40 : Diparcol (i/m) 0,25
Atropine 0,5 mg.
- . à 14 h. (Atropine 0,5 mg.
- . à 14 h. 30) Cytochrome... 5 ml.
- . et à 15 h.)
- . à 15 h. 15 : Atropine 0,5 mg.
Diparcol 0,25
Transfusion de 400 ml de Sang.
- . à 15 h. 30 : Atropine 0,5 mg.
Diparcol 0,25
Lévuiose à 10 % : 500 ml.
1/2 ampoule de Lévo-phed
Camphophylline (i/m)
- . à 17 h. 40 : Glucosé isotonique (i/v) 1 litre
1/2 ampoule de Lévo-phed
400 mg de Contrathion.

Les jours suivants : Uteplex et Striadyne (i/m et per os).
Soit au total :

- 3 mg. d'Atropine (par doses de 1/2 mg. répétées
de 1/2 heure en 1/2 h. pendant 3 heures.
- 0,75 gramme de Diparcol, dans le même temps.
- et enfin, 400 mg. de Contrathion, à la 6e heure, et
qui "n'a fait que terminer une réanimation qui pa-
raissait pratiquement terminée".

Et le malade sort "cliniquement guéri et sans séquelles" au
cinquième jour.

Pour ces deux intoxications de gravité moyenne, au total : le
sujet le plus âgé, qui présentait le tableau le moins inquiétant, a
reçu, en tout 1 mg. 1/2 d'Atropine et 0,50 g. de Diparcol, tous les
signes ayant rétrocedé en quatre jours. Le sujet le plus jeune, dont
l'état respiratoire et cardio-vasculaire était plus alarmant, on a em-
ployé : 3 mg. d'Atropine, 0,75 gramme de Diparcol, une transfusion
de 400 ml., et l'oxygénation au masque et du Lévo-phed ; et seulement
à la sixième heure, 2 ampoules de Contrathion.

L'administration tardive de Contrathion étant due, ici aussi ;
au fait que l'Hôpital ne disposait pas immédiatement de ce produit.

3 - Une autre observation concerne un enfant de 2 ans ,
ayant absorbé du Phosphène (insecticide organo-phosphoré à base de Phosdrine) au moment de son hospitalisation, il présente (à 22 heures)

- hypotension,
- myosis très serré,
- encombrement pulmonaire,

on signale à l'Hôpital demandeur le risque d'OAP et d'arrêt respiratoire.

Le lavage d'estomac ayant été pratiqué, on conseille d'urgence:

- Atropine 1/4 de mg. à renouveler toutes les 1/2 heures.
- Contrathion.
- Oxygénothérapie, réhydratation.

Dans ce cas, encore, l'Hôpital ne possède pas de Contrathion,
et une ambulance est envoyée à Paris pour en ramener.

Un appel téléphonique à 23 heures 30, dans l'attente de la voiture, signale que :

"L'enfant a été très amélioré par l'Atropine, tant au point de vue respiratoire que du point de vue cardio-vasculaire". Néanmoins, il y a hyperexcitabilité et convulsions, ce qui justifie toujours l'utilisation du Contrathion.

Un second appel, le lendemain matin, apprend que l'enfant va beaucoup mieux, qu'il mange et joue et que quatre administrations de 1/4 de mg. d'Atropine (et 1 lobéline) ont amené un résultat spectaculaire.

L'enfant n'a pas reçu de Contrathion.

Donc, au total, amélioration spectaculaire par l'Atropine utilisée seule.

Ces quelques observations montrent que "le traitement idéal" proposé n'est pas toujours facilement réalisé, mais que, dans la grande majorité des cas, l'Atropine a été administrée immédiatement et à forte dose, permettant certainement une amélioration considérable de l'état du malade.

L'Oxygénothérapie et la respiration artificielle semblent avoir pu être mises en marche chaque fois que l'état des malades l'a nécessité.

Quant au Contrathion*, son emploi a été souvent retardé par l'absence d'approvisionnement de l'Hôpital ; enfin, il a parfois été rendu inutile par l'excellente réponse des intoxiqués aux fortes doses d'Atropine.

Dans l'ensemble, grâce à un traitement rapide et efficace, à une meilleure information des milieux médicaux qui n'hésitent plus à faire appel immédiatement au Centre de Fernand Widai, (les appels doublent d'année en année), les résultats sont excellents.

Mais il faut s'employer non seulement à guérir l'intoxiqué, mais aussi à prévenir, par tous les moyens possibles, cette intoxication grave. En effet, plusieurs cas mortels ont été signalés ; la mort survenant d'emblée ou après un temps de latence plus ou moins muet, rassurant à tort l'entourage et lui faisant perdre un temps précieux dans l'appel au médecin. La plupart de ces cas mortels seraient dus à une absorption massive du toxique (méprise ou tentative de suicide), mais à ce propos on doit signaler l'extrême variabilité de susceptibilité au toxique d'un sujet à l'autre.

Enfin, nous résumerons quelques observations d'intoxiqués traités dans le service. Trois concernent des tentatives de suicide, et trois autres des maraîchers ou des ouvriers agricoles. (La relativement forte proportion de suicides pouvant s'expliquer par le fait que les malades hospitalisés à Fernand Widal viennent le plus souvent de Paris ou de la région parisienne... tout de même assez peu agricole !).

1 - La première observation concerne un homme de 21 ans, dont c'est la deuxième tentative de suicide (FA... Maurice, le 8.7.62). A deux reprises, dans la journée (à 12 heures et à 18 heures), il absorbe une quantité non précisée d'un insecticide contenant un produit organo-phosphoré.

Vers 20 heures, il est admis à Bicêtre, où on provoque des vomissements abondants dès son arrivée ;

. à 20 h. 30 :

- sa respiration devient bruyante,
- il présente : mydriase bilatérale, trémulations musculaires, sueurs et hypersialorrhée.

. à 21 h .

un encombrement pulmonaire brutal se manifeste, avec : bradypnée et cyanose (+++)

On pratique immédiatement une trachéotomie avec aspiration et administration d'oxygène.

On administre par voie intra-veineuse 0,5 mg. d'Atropine (que l'on répétera à 21 h. 30)

Il apparaît alors une diarrhée très abondante.

On décide alors son transfert à Fernand Widal, où il arrive à :

. 0 h. 10 :

Il présente alors :

- persistance de la diarrhée,
- pouls à 100,
- T.A. 14.

Il reçoit :

. à 0 h. 30)

. à 1 h. (

. à 1 h. 30)

. à 2 h. (

1/2 mg. d'Atropine

soit 2 mg. d'Atropine au total.

. à 3 h.

- une injection de Contrathion,

puis à nouveau quatre injections de 1/2 mg. d'Atropine entre 3 heures 30 et 9 heures.

à 9 h. du matin :

soit 6 heures après l'administration du Contrathion, son état est le suivant :

- conscience absolument normale,
- respiration normale (on enlève la canule de trachéotomie)
- myosis persistant.

Le dosage des cholinestérases à ce moment montre :

- des taux très abaissés :

dans le plasma	0,24
dans les hématies	0,40

Tous les troubles ayant cédé au traitement, le malade est gardé quelques jours en observation, au cours desquels on observe déjà la remontée du taux des cholinestérases :

- deux jours après son admission :

dans le plasma	0,30
dans les hématies	0,52.

- quatre jours après son admission :
(et la veille de sa sortie):

dans le plasma	0,32
dans les hématies	0,56.

(taux normaux entre 0,75 et 1).

Donc, au total, une intoxication volontaire de gravité moyenne, mais au cours de laquelle l'indication de la trachéotomie et de l'aspiration s'est imposée subitement par une détérioration rapide de l'état respiratoire.

Le malade a reçu au total 5 mg. d'Atropine et une injection de Contrathion au cours des 9 premières heures de son hospitalisation et ce traitement a été suivi en quelques heures de la rétrocession de tous les signes, le myosis disparaissant en dernier.

2 - La seconde observation concerne l'intoxication aiguë volontaire d'un jeune homme de 17 ans, par ingestion de 20 ml. d'une solution à 4 % d'un insecticide organo-phosphoré (DRO. . . J.P. le 30.7.60). Le médecin, appelé quelques minutes plus tard (vers 1 heure du matin, prend connaissance du libellé de l'étiquette collée sur le flacon de l'insecticide et peut immédiatement faire 1/2 mg. d'Atropine, ainsi que le recommande cette étiquette. Le sujet est alors hospitalisé à l'Hôpital Laennec, vers 3 heures.

. à 3 heures :

Il présente :

- sueurs et malaise.

On pratique un lavage d'estomac, on lui administre 1/2 mg. d'Atropine (que l'on répétera toutes les demi-heures jusqu'au total de 4,25 mg. atteint à 5 h.)

. mais, vers 3 heures 1/2 :

le malade sombre dans le coma, puis présente bientôt une crise convulsive généralisée, avec cyanose et encombrement pulmonaire.

- la T.A. s'élève à 22/12.

- Le malade retombe dans un coma profond coupé d'épisodes convulsifs répétés.

- Il présente un myosis bilatéral punctiforme (mais reçoit de l'Atropine en quantité appréciable).

. à 4 heures :

- crise d'oedème aigu du Poumon, nécessitant : saignée, solucamphre, et Coramine.

. à 5 heures :

- la T.A. est encore à 22/10,

- on administre du Largactil (intra-musculaire),

- l'installation de pauses respiratoires avec recrudescence de la cyanose oblige l'administration intermittente d'oxygène et la position déclive.

- on décide le transfert du malade à F. Widal.

A son arrivée dans le service, peu après 5 heures, il présente :

- un coma profond, avec crise convulsive à début facial se généralisant rapidement,
- un myosis très serré, avec réflexe photomoteur aboli, mais sensibilité cornéenne conservée,
- des fasciculations spontanées,
- une béance laryngée,
- des crises convulsives répétées suivies d'une grande hypotonie,
- pas de signes muscariniques (ni diarrhée, ni salivation, mais la dose d'Atropine est importante).

On lui administre du Gardénal sodique :

. vers 6 heures 1/2 :

- on pratique une trachéotomie et on y associe 1/2 mg d'Atropine, et 0,25 g. de Diparcol ainsi qu'une perfusion de sérum glucosé hypertonique à 10 % contenant du chlorure de Potassium.

En une heure, le malade refait encore quatre crises convulsives.

. à 7 heures 1/2 :

- on pose une perfusion de sérum glucosé isotonique (200 ml) contenant 1 GRAMME de Contrathion (reçu grâce à l'obligeance du Docteur CELICE).

L'observation du malade mentionne alors :

"effet spectaculaire : en quelques minutes, on note la sédation de tous les signes précédemment décrits. Le malade ouvre les yeux et sort du coma. Il entend et répond aux questions qu'on lui pose : il fait quelques mouvements spontanés, sa déglutition est normale".

- La T.A. qui était tombée à 9,5/5,5, remonte et se stabilise à 9/6. Seul persiste un myosis très serré.

. à 17 heures,

- le taux de ses cholinestérases sanguines étant très bas (35 U / normale de 50 à 75 U), le malade, alors en excellent état, recevra encore 200 mg. de Contrathion, (avec des antibiotiques, du sérum glucosé hypertonique et du Chlorure de Potassium).

Au total, cette observation est remarquable par le nombre d'incidents (coma, cyanose, convulsions répétées...) qui ont émaillé les premières heures d'hospitalisation, ainsi que par l'effet spectaculaire obtenu avec le Contrathion, après doses massives d'Atropine et trachéotomie.

(Observation publiée dans les "Archives des Maladies Professionnelles"

T 22 - N° 1-2 - 1961 - pp. 55-57.

Séance du 12 décembre 1960 de la Société de Médecine et d'Hygiène du Travail.

par M.M. M. GAULTIER - ET. FOURNIER - P. GERVAIS
et A. GORCEIX.

sous le titre :

"Traitement par le 76-76 RP (N-Méthyl- α -pyridyl-aldoxime) d'une intoxication grave par un insecticide organo-phosphoré (parathion)".

3 - La dernière tentative de suicide que nous rapporterons, est celle d'un homme de 64 ans, ayant absorbé 10 ml. d'une solution insecticide contenant du Parathion, vers 21 heures (GEN... le 21.6.63). (On établira au cours de l'interrogatoire ultérieur du malade qu'il a d'ailleurs absorbé immédiatement un litre de lait et qu'il a ensuite vomé abondamment).

Dans la nuit, il présente : nausées, douleurs abdominales et coliques violentes.

Son médecin lui fait une injection d'Atropine et de Solucamphre et le malade est adressé dans le service de l'Hôpital de Mantes.

. à 1 heure, à son arrivée dans le service,

- il est conscient, apyrétique,
- se plaint de très violentes brûlures gastriques,
- il reçoit de l'Atropine.

. à 3 heures,

- apparition de difficultés respiratoires avec râles diffus,
- myosis peu serré,
- on redonne de l'Atropine et on donne une ampoule de Contrathion.

. à 6 heures :

- vomissements,
- polypnée (le malade déclare avoir déjà eu semblable manifestation antérieurement);
- myosis,
- on donne encore 400 mg. de Contrathion.

. à 12 heures :

- bon état général : le myosis a disparu, la respiration est normale, seules persistent encore quelques brûlures d'estomac.

Dans ce cas aussi, la majorité des signes ont cédé à l'association d'Atropine et de Contrathion, en quelques heures.

Six jours après son admission, le malade présentait déjà un taux de cholinestérases sub-normal :

- dans le plasma 0,62
- dans les hématies.. 0,86.

4 - L'observation suivante est celle d'un jardinier de 48 ans (GOD... André).

Depuis trois ans, il manipule des insecticides organo-phosphorés et divers raticides, dans une petite pièce dont "il assure l'aération en laissant la porte ouverte".

Sans aucune protection particulière, il procède, pendant une demi-heure, à une pulvérisation avec une bouillie cuprique additionnée de Parathion (le 2 mai 1963).

. deux heures plus tard : il est pris de malaise avec :

- vertiges,
- céphalée importante
- vomissements et diarrhée
- sueurs profuses.

Ces signes persistent tout l'après-midi et une partie de la nuit, puis les signes digestifs s'amendent.

Cependant, deux jours plus tard, devant la persistance de :

- vertiges,
- céphalée très importante,
- sueurs,

on décide l'hospitalisation à Fernand Widal, où l'on pratique le dosage des cholinestérases :

- sérum 0,93
- hématies 0,44

Peu à peu les troubles disparaissent complètement, et sous l'action de Contrathion intra-veineux, on voit le taux des cholinestérases se normaliser :

. 24 heures après l'injection de Contrathion, on a :

- sérum 0,76
- hématies 0,66

. et 24 heures encore après :

- sérum 0,81
- hématies 0,70.

Au total, cette observation est donc remarquable par :

1° - ses circonstances d'apparition : pulvérisation brève mais sans aucune précaution (avec manipulation habituelle dans un local insuffisamment aéré).

2° - persistance des veryiges, de la céphalée et des sueurs pendant quatre jours sans autres signes de gravité; en particulier, aucun signe respiratoire ni cardio-vasculaire, après cette contamination par inhalation.

3° - normalisation rapide du taux des cholinestérases après injection de Contrathion.

5 - Une autre observation concerne un ouvrier agricole de 56 ans (PI... André).

. Le 18 Mai 1962 :

- il reçoit sur le membre inférieur gauche, (fesse, cuisse et la moitié de la jambe) un insecticide organo phosphoré.
- il conserve toute la journée ses vêtements ainsi souillés sans ressentir aucun trouble.

Le soir, cependant, il ressent quelques fourmillements au niveau de son membre inférieur gauche.

. Le 19 mai :

malheureusement, semblable accident se produit, mais cette fois, il reçoit en plein visage un brouillard du même insecticide et l'inhale.

En quelques heures, il est pris de :

- nausées, avec anorexie,
- frissons, avec sueurs,
- oligurie.

. Le 20 mai, il présente le tableau suivant :

- dans le membre inférieur gauche : élancements, prurit, "fourmillements et pointes de feu".
- douleurs thoraciques de la base gauche.
- sommeil troublé,
- anorexie, nausées, bouche sèche.
- asthénie très importante (le sujet est obligé de s'asseoir au bout de 50 mètres).

. Le 22 mai, le malade est admis dans le service :

à l'examen il présente :

- quelques troubles fonctionnels locaux : fourmillements de la jambe gauche, avec hyperesthésie de

la face postérieure de la cuisse gauche, le reste de l'examen neurologique étant normal.

- quelques troubles généraux : langue blanche et sèche peu de salive; anorexie, nausées, constipation.
- Le reste de l'examen général est normal.

. Le 24 mai : Presque tous les signes ont régressé mais il y a

- apparition de six taches purpuriques sur la jambe gauche.
- tachycardie,
- dosage des cholinestérases :
 - sérum 0,41
 - hématies ... 0,52

Sous l'action d'une ampoule de Contrathion* :

les jours suivants, tous les signes généraux et locaux cèdent et le 30 mai :

- le taux des cholinestérases remonte déjà.
 - sérum 0,45
 - hématies ... 0,63

De cette observation, nous retiendrons surtout :

1° - Les circonstances de l'intoxication :

contamination par deux voies successives à 24 heures d'intervalle ; (ce qui fait au moins penser que le sujet n'est pas au courant de la toxicité des produits qu'il manie, ou que ses conditions de travail sont déplorables).

2° - L'ampleur des réactions locales : douleurs, paresthésies, prurit et purpura, persistant quatre jours; (mais le contact avec les vêtements souillés a été particulièrement long).

3° - La rétrocession rapide des derniers troubles après le P.A.M. et la réascension du taux des cholinestérases.

6 - Enfin, la dernière observation est celle d'un maraîcher de 35 ans (CHA... Lucien), utilisant depuis quatre ans un insecticide contenant 100 grammes de Parathion par litre.

Ce sujet présente des troubles notables depuis un an.

Il effectue une pulvérisation tous les 15 jours. Le volume de cette pulvérisation est variable, mais elle ne se prolonge jamais au-delà d'une demi-journée.

- Lorsque la pulvérisation est importante, les troubles durent cinq jours,
- Lorsque celle-ci est minime, les troubles ne durent qu'une heure.

Depuis un an (après une pulvérisation) le malade présente :

- anorexie, diarrhée, épigastalgies vagues pendant plusieurs jours.
- asthénie,
- "respiration plus pénible".

On ne note pas d'amaigrissement et l'examen général est normal.

Cependant, le taux des cholinestérases est abaissé :

- sérum 0,55
- hématies .. 0,39.

Et quinze jours après ce premier examen :

- sérum 0,41
- hématies .. 0,67.

Sans présenter de troubles du comportement, le malade est lent, distant, il a du mal à s'exprimer. Sa mère affirme que cet état s'accentue, et l'on soumet le malade à un examen psychométrique qui ne peut pas rattacher ces troubles à une éventuelle intoxication.

Cependant, cette observation est intéressante par :

- la relation exacte que le malade fait de ses troubles ; (il a parfaitement noté la différence de troubles suivant l'importance de la vaporisation, et semble ainsi savoir à l'avance combien il va "payer" cette vaporisation).

- le problème posé de troubles durables consécutifs à l'emploi répété d'organo-phosphorés.

V - PREVENTION DES INTOXICATIONS

PAR LES INSECTICIDES ORGANO-PHOSPHORES

L'étude des quelques cas relevés montre que l'intoxication est surtout fréquente chez :

- les adultes non spécialisés manipulant le produit,
- les enfants.

C'est pourquoi, la prévention imposée par la gravité de ces accidents sera surtout axée sur ces deux catégories de sujets.

On pourra agir :

I - SUR LE PRODUIT LUI-MEME

a) respect rigoureux des règles des tableaux A et C

auxquels sont soumis ces insecticides, suivant leur forme et leur concentration.

- nom tel qu'il figure aux tableaux, en caractères noirs bien visibles,
- étiquettes rouges ou vertes,
- bande portant le mot "POISON" entourant complètement l'emballage,
- emploi des récipients spécialisés à l'exclusion de tous les autres,
- délivrance à des sujets de plus de 18 ans, et contre reçu signé,
- addition de substances colorantes et odorantes au produit toxique.

b) mais on pourrait aussi suggérer :

- de favoriser les présentations "prêtes à l'emploi", évitant ainsi des manipulations dangereuses et de fortes concentrations particulièrement toxiques,

- indication sur les étiquettes de l'action capitale de l'Atropine et des Oximes en cas d'intoxication,
- éventuellement, pour les formes destinées à être vaporisées, ou pulvérisées, addition au produit d'un sternutatoire violent, empêchant l'utilisateur de continuer une vaporisation "contre le vent" ; (une brève enquête personnelle auprès de quelques agriculteurs nous ayant montré que, bien qu'avertis du danger de cette manipulation, et prenant soin de ne pas vaporiser contre le vent, au cours de l'emploi de ces substances, il arrive fréquemment que, gênés par les branches des arbres traités, ils soient obligés de tourner plus ou moins autour de l'arbre pour assurer sur celui-ci une pulvérisation uniforme). (Le danger est d'ailleurs d'autant plus grand que le niveau intellectuel moyen de l'ouvrier agricole est assez faible et qu'un terrain assez souvent ... "éthylisant" ne lui fait pas toujours saisir l'importance des recommandations qui lui sont faites à propos de l'utilisation de ces produits).

Mais il est bien évident que le sternutatoire en question devrait remplir plusieurs conditions, très difficiles à réunir, il faut l'avouer :

- . être efficace,
- . mais surtout, être ATOXIQUE et NON ALLERGISANT.
- . compatible avec le produit insecticide,
- . non dangereux pour les cultures traitées,
- . acceptable par les fabricants (prix-conservation).

... toutes conditions qui rendent son emploi "souhaitable", mais assez peu réalisable pour l'instant... à moins qu'un chimiste ne se pique au jeu de la difficulté et ne découvre le sternutatoire idéal ! ...

- on pourrait aussi rendre obligatoire l'emploi de flacons ou récipients caractéristiques par leur forme et leur couleur, avec la mention "**POISON**" inscrite dans la masse ; (le Syndicat des Droguistes a d'ailleurs proposé une bouteille spéciale semblant donner toutes garanties de sécurité, mais son emploi n'est pas obligatoire).

On pourra agir aussi :

II - SUR LE PUBLIC

- a) faire connaître la toxicité de ces produits par :
- un mode d'emploi accompagnant le produit et ne cachant pas ses dangers (sans pour cela dénigrer son efficacité).

- ce mode d'emploi devrait être lu par (ou à) tous les employés d'une entreprise susceptibles d'utiliser le produit.
- information de tous les manipulateurs ou utilisateurs :
 - . préparateurs, conditionneurs, (encore qu'il faille reconnaître que ces manipulateurs industriels, pour- tant particulièrement exposés, présentent des acci- dents avec une fréquence moindre que les ouvriers agricoles).
 - . utilisateurs agricoles habitués (grandes exploitations) l'habitude de la manipulation ne devant pas faire né- gliger les précautions initiales.
 - . utilisateurs occasionnels surtout.
- respect de la déclaration de ces intoxications à la Direction Départementale de la Santé.
 - . Cette déclaration est bien observée dans le régime général de la Sécurité Sociale (Tableau n° 34 des Ma- ladies Professionnelles indemnissables ; c'est ce qui explique sans doute en partie le faible taux d'acci- dents enregistrés dans la manipulation industrielle de ces produits, toutes précautions étant prises selon les indications de la Médecine du Travail).
 - . Dans le régime agricole, l'intoxication par le Thio - Phosphate de diéthyle et paranitrophényle, donne droit aussi à réparation, après déclaration ; (tableau n° 11). A ce propos, il faut noter que seul le Thio-phosphate donne droit à réparation ; il semblerait assez logique de remplacer ce titre des tableaux 34 et 11 par : "organo-phosphorés", d'autres corps très voisins ou d des mélanges variés étant tout aussi dangereux que le Parathion.+++
- D'autre part, il serait intéressant de déclarer tous les arrêts de travail survenant en milieu agricole, et de cause indéter- minée, pendant la période (délimitée normalement par arrêté ministériel) d'utilisation de ces insecticides. Si le nombre de ces arrêts de travail pour cause indéterminée était beaucoup plus important pendant la période d'utilisation que pendant le reste de l'année, on pourrait alors penser qu'une intoxication minime par les organo-phosphorés est à l'origine d'un absen- téisme important et tenter sur une très vaste échelle la pré- vention de cette intoxication.

b) après avoir fait connaître la toxicité, faire connaître les précautions techniques nécessaires :

- . emploi de ces produits dans les cas où ils sont nécessaires et autorisés seulement ;
- . emploi :
 - par courtes périodes espacées (pas plus d'une demi-journée à la fois) établissement d'un roulement dans les grandes exploitations.
 - avec un matériel bien adapté (pas de pulvérisateur hors d'usage, pas de bacs percés).
 - sous forme adaptée aux circonstances : liquide, bouillie, aérosol (dont il faut souligner le danger).
 - avec un matériel uniquement réservé à cet emploi : (pas d'ustensiles ménagers "empruntés" pour quelques heures à la cuisine et remis en place après nettoyage plus que sommaire).
- . port de vêtements protecteurs, (de couleur différente de celle du produit, pour que toute contamination soit visible), port de gants et d'un masque, changés ou nettoyés après chaque utilisation.
- . préparation et utilisation uniquement à l'air libre :
- . nécessité de conserver ces produits en lieu sûr, hors de portée d'un utilisateur non prévenu, loin d'aliments qui pourraient être contaminés lors de la manipulation, loin de tout produit d'usage courant avec lesquels ils pourraient être confondus.
... et surtout, mise hors de portée des enfants, (dans les fermes en particulier) en ne sous-estimant jamais la capacité d'invention et de curiosité d'un enfant !!
- . enfin, conditions d'hygiène
 - se laver soigneusement les mains après chaque emploi.
 - se rincer la bouche avant de boire ou de manger (pour éliminer toute trace de produit déposé sur le carrefour aéro-digestif par inhalation).
 - ne pas fumer pendant la manipulation.
 - ne pas boire d'alcool. Il serait prudent de ne pas employer d'alcooliques pour les pulvérisations,

car les éthyliques ont un taux de cholinestérases relativement bas qui ne demande qu'à s'effondrer en cas d'intoxication, même légère ; "sans compter la "soif permanente" dont ces sujets sont atteints, qui précipite dans l'estomac, en solution absorbable, toutes les poussières accumulées dans la bouche et la gorge" (J. CELICE).

- ne pas respirer les vapeurs du produit au cours de la préparation ou de l'emploi.
- quitter immédiatement tout vêtement perméable souillé de produit et le décontaminer par lavage prolongé (avec des gants de caoutchouc).
- décontamination cutanée et oculaire immédiate par lavage abondant.
- provoquer des vomissements si ingestion accidentelle.
- et surtout : destruction totale et soigneuse des divers emballages ayant contenu ces produits (à ne pas laisser traîner, même "vides", leurs parois en gardant toujours assez pour intoxiquer l'enfant qui jouera avec !).

c) Enfin, il faut étudier et prévoir, dans la mesure du possible, les dangers particuliers présentés dans certaines conditions et les moyens d'y remédier :

- . utilisation réglementée pour les arbres fruitiers : emploi interdit dans les 15 jours précédant la récolte ; ce délai pouvant au besoin être étendu si une sécheresse particulière a privé les fruits du lavage naturel que réalise la pluie.
- . la toxicité étant plus élevée lorsque la température ambiante est proche de 25°, on favorisera l'emploi de ces produits aux premières heures du jour, le déconseillant formellement dans l'après-midi où la chaleur s'ajoute à l'inconvénient de la fatigue du manipulateur, et de sa digestion, qui sont deux facteurs de gravité de l'intoxication.
- . la toxicité étant maxima en l'absence de renouvellement de l'air, on veillera à l'aération des ateliers, à l'emploi de cabines à air conditionné et à l'emploi à l'air libre..

d) la surveillance médicale des sujets exposés est souhaitable, réalisée par les Médecins du travail, elle est active et efficace, mais dans le domaine agricole, elle est encore pratiquement inexistante.

. Elle se fait par :

- le dosage des cholinestérases sanguines,
- la recherche d'une élimination urinaire éventuelle,
- l'étude comparative de ces résultats pour les membres d'une même entreprise, montrant :
soit : un taux de cholinestérases réduit faiblement mais de façon uniforme chez tous, indiquant une contamination faible mais générale du personnel et pouvant nécessiter le remaniement complet d'une installation.
Soit un taux brusquement réduit chez un ou deux ouvriers, orientant alors, vers une imprudence du sujet (qu'il suffira d'éduquer) ou vers une source de contamination bien localisée.

. On doit alors éloigner provisoirement le sujet qui a des examens anormaux du poste jugé dangereux et suivre son évolution par des examens ultérieurs répétés.

e) il faut aussi réaliser une éducation médicale sommaire de ces sujets :

- . nécessité de signaler tout incident : sueurs, nausées, malaise.
- . décontamination immédiate, cutanée, oculaire et digestive.
- . appel immédiat au médecin ou transport au centre hospitalier le plus proche si intoxication probable.

f) nécessité d'informer les médecins eux-mêmes :

- . conditions d'apparition de l'intoxication,
- . symptômes permettant le diagnostic rapide,
- . complications à redouter,
- . précautions à prendre pour que chaque centre hospitalier, sinon chaque médecin, puisse à tout instant appliquer le traitement nécessaire (approvisionnement en Atropine, et en Contrathion, équipement pour Oxygène-Thérapie et respiration artificielle).

- . appel à tout instant possible à la Clinique Toxicologique de l'Hôpital Fernand Vidal de Paris, 200, rue du Faubourg Saint-Denis) :

Tél. BOLivar 63 - 29

Service de M. le Professeur GAULTIER.

ET à d'autres centres spécialisés, tels que :

1 - le Centre Régional de LYON :

(documentation générale + Produits industriels)

Hôpital E. HERRIOT
Service de Pathologie Toxique
5 Place d'Arsonval - LYON 3°
Tél. 84-76-11 Poste 100

2 - à TOURS (produits agricoles)

Institut National de Médecine Agricole
1bis, Boulevard Tonnelet - TOURS
Tél. 53-79-29

3 - à NANCY (produits de Maison)

Professeur SENAULT
Institut Régional d'Hygiène
40, rue Linnois - NANCY (Meurthe et Moselle)
Tél. 52-67-39

Et en BELGIQUE :

4 - Centre de BRUXELLES (Pesticides Européens)

Institut d'Hygiène
M. le Dr PEETERS
14, rue Juliette Wytsman - BRUXELLES
Tél. 47-99-82.

CETTE PREVENTION PEUT ETRE REALISEE PAR :

1 - les fabricants de ces produits :

- présentation : antidote signalé
danger signalé.

(il faut à ce propos souligner la parfaite coopération de la grande majorité des fabricants contactés par le Service de Fernand Vidal, tous ayant immédiatement fait connaître la composition exacte de leurs produits).

2 - les vendeurs :

- qui devraient faire respecter, et respecter, les dispositions de vente prévues par la loi, et qui pourraient commenter le mode d'emploi.

3 - les organismes agricoles (Syndicats, Assurances, Coopératives)

- conseils d'utilisation, précautions, réglementation.

4 - les Médecins et les Vétérinaires :

- éducation sanitaire, hygiène.

5 - les organismes publiques :

- cours de Secourisme de la Croix-Rouge ou de la Protection Civile.
On pourrait envisager ainsi, non seulement, la "spécialisation" de certains Secouristes proches des emplois exposés, dans le cadre du Secourisme du Travail, mais aussi l'information des Secouristes ruraux en particulier, qui pourraient alors veiller à la prévention de ces accidents, réaliser d'urgence la décontamination sommaire, pratiquer la respiration artificielle en cas de détresse respiratoire et assurer l'évacuation (bien que la méthode dite du "bouche à bouche" ne soit pas actuellement enseignée au Cours de Secourisme, on pourrait cependant signaler en raison de la vulgarisation de cette méthode, le danger qu'elle présenterait pour le Secouriste lorsque le sujet est victime d'une intoxication massive par voie orale).

6 - la Télévision, la Radio, la Presse agricole :

- information générale sur les poisons,
- faire connaître les Centres spécialisés dans le traitement des intoxications.

CONCLUSIONS

Comme nous l'avons vu, l'intoxication par les insecticides organo-phosphorés est grave. C'est pourquoi elle doit être traitée rapidement et efficacement par les moyens que nous avons envisagés.

Mais elle doit aussi être reconnue dans ses diverses formes :

1 - forme "classique" avec signes muscariniques et nicotini-ques.

2 - mais aussi, probablement :

- forme foudroyante, exceptionnelle, entraînant la mort en quelques instants, que l'on pourrait voir surtout en milieu de fabrication industrielle du produit toxique.

- forme à évolution rapide, se voyant surtout en milieu agricole, par temps chaud et en dehors de toute précaution.

Il faudra donc toujours rechercher la présence du toxique et sa manipulation sans précautions, ainsi que des circonstances aggravantes, telles que : fatigue, sudation, digestion, ivresse, temps chaud et vent.

3 - Enfin, il faudrait envisager de rapporter à cette intoxication des malaises minimes, négligés par les agriculteurs ou les ouvriers de l'industrie des pesticides, mais qui pourraient être cause d'absentéisme ou de baisse de rendement.

Ces malaises pouvant être dus

- soit au séjour dans un local mal aéré renfermant des insecticides (flacons mal rebouchés - poudre répandue - outils mal adaptés au conditionnement ...).

- soit au séjour prolongé dans un endroit où vient d'avoir lieu une pulvérisation.

- soit à la consommation de fruits ou légumes présentant une teneur anormale en insecticide.

- soit, pour l'industrie, à de mauvaises conditions matérielles (fuites minimales, protection insuffisante d'emblée ou devenue insuffisante par usure ou détérioration).

Dans tous ces cas d'intoxication, le danger, de plus, est réel : le taux des cholinestérases s'abaisse et le sujet continue le travail dans des conditions physiologiques anormales, risquant alors plus facilement un accident aigu lors d'une nouvelle exposition.

La prévention de cette intoxication est donc capitale, et doit être entreprise par tous les moyens possibles déjà cités. Mais il faudrait surtout :

- lancer de périodiques "CAMPAGNES DE PROTECTION" alliant :

- . le rappel des dispositions légales prévues (vente, manipulation, périodes d'emploi).
- . le rappel des dangers courus et des précautions d'emploi nécessaires.
- . le rappel de la conduite à tenir immédiate en cas d'accident (décontamination d'urgence et évacuation).

Il faudrait aussi :

- favoriser le contrôle des conditions de travail et de la surveillance clinique et biologique des utilisateurs dans le cadre de la Médecine du Travail, tant industrielle qu'agricole.

- rendre obligatoire la déclaration de toute intoxication due, non seulement au Thiophosphate de diéthyle et paranitro-phényle, mais aussi à n'importe quel autre produit contenant un organo-phosphoré.

- parallèlement, remplacer le titre des maladies professionnelles indemnisables N° 34 (pour le régime général de la Sécurité Sociale) et N° 11 (pour le régime agricole), par le titre suivant : "Maladies provoquées par les composés organo-phosphorés".

- au besoin, on pourrait aussi envisager (ou tout au moins menacer !) de prendre des sanctions (amendes) contre les utilisateurs négligents !

Enfin :

- veiller au bon équipement des principaux centres de soins.

- à l'information des médecins ruraux en particulier, (qui doivent chercher à établir exactement la nature du toxique en cause, en examinant l'emballage, si celui-ci est retrouvé, ce qui leur permettra de mettre en oeuvre le traitement adéquat et de ne pas rapporter à une intoxication des faits qui ne lui seraient pas imputables).

- et enfin, on veillera à la formation de secouristes compétents.

o O o

Vu, le Président de Thèse
Professeur M. GAULTIER

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BARBIER

Contribution à l'étude des propriétés toxiques du Parathion
Thèse Paris 1951, 80873, n°740 (dactylo)

CELICE J.

Intoxication par les pesticides.
La Revue du Praticien. 11 avril 1963, Tome XIII n°11
pages 1299 à 1306

CELICE J. et FOURNEL J.

Emploi d'un réactivateur des cholinestérases
(le sulfométhylate de l' α -pyridylalldoxime 76 76 RP)
dans les intoxications expérimentales par les insecticides
organophosphorés.
Archives des Maladies Professionnelles
Tome 22, n° 3, Mars 1961, pp.101-119

CELICE J., FOURNEL J., JULOU L., DUCHESNAY G.

Etude pharmacodynamique et premiers résultats cliniques de
l'emploi du sulfométhylate de l' α -pyridolalldoxime (76 76 RP)
antidote des insecticides anticholinestérasiques.
Thérapie, 1960, XV, 1146-1156

CHURCHILL-DAVIDSON H.C. and GRIFFITHS, W.J.

Simple test-paper method for the clinical determination of
plasma pseudocholinesterase
British Medical Journal, Oct. 14, 1961 (994-995)

DELONS S.

Etude clinique de 8 cas d'intoxication par insecticides
organo-phosphorés
Maroc Médical, 1958, 37 (395)

DEROBERT

Intoxications volontaires par les insecticides organo-phosphorés.

Annales de Médecine Légale, 1958, 38, (160-164)

DESOILLE

Le thiophosphate de diéthyl paranitrophényl

Archives des Maladies Professionnelles

1951, 12, (390)

DURHAM William F., and HAYES Wayland J.

Archives of environmental Health

American Medical Association Publication, vol 5, number I,
July 1962

FABRE R

Traitement des intoxications par les esters phosphoriques insecticides.

Semaine des Hôpitaux, Paris 1953, 29, 39 (1957-1959)

FLEISHER Joseph H. and POPE Eleanor J.

Colorimetric method for determination of red blood cell cholinesterase activity in whole blood

Industrial Hygiene and Occupational Medicine

FOURNEL J.

Action antidote de l'iodométhylate de l' α - pyridylaldoxime vis-à-vis des intoxications expérimentales provoquées par les insecticides organophosphorés.

Comptes rendus des séances de la Société de Biologie.

Séance du 13 juillet 1957, Tome CLI, n° 7, 1957, p.1373

FRIDMAN

Intoxications professionnelles agricoles

Thèse Paris (dactylo) 90973.1960, n°915

GAULTIER M., FOURNIER Et., GERVAIS P., GORCEIX A.

Traitement par le 7676 RP (N-Méthyl- α -pyridyl-aldoxime d'une intoxication grave par un insecticide organo-phosphoré (parathion)

Archives des Maladies Professionnelles, Tome 22 n° 1 - 2,
1961 pp.55-57

GAULTIER M., FOURNIER Et., GERVAIS P.

Les intoxications aiguës
Synthèses cliniques. Supplément des "Monographies médica-
les et scientifiques", n°106, Juillet 1963

HEATH D.F.

Organophosphorus Poisons. Anticholinesterases and related
compounds.
Pergamon Press.

KALOW W., and LINDSAY H.A.

Comparison of optical and manometric methods for the
essay of human serum cholinesterase.

KONDRITZER Albert A., MAYER William H. and ZVIRBLIS Peter.

Removal of Sarin from Skin and Eyes.
A.M.A. Archives of Industrial Health.

LE BRETON et CHOPPY

Intoxication aigue de jeunes enfants par le Parathion
Archives Françaises de Pédiatrie 1955, 12, 3 (286-292)

LEVEQUE J., TROTEMANN S., DELONS S.

Deux intoxications par les esters phosphoriques traitées
par un réactivateur des cholinestérases (sulfométhylate de la N
méthyl α pyridylaldoxime)
Maroc Médical n° 431, 40, 61

THIODET J., MASSONNAT J., MILHAUD Monique, COLONNA P. et
TOUATI E.

Intoxication par les insecticides à base de Parathion.
Intérêt des méthodes de réanimation respiratoire dans le
traitement des formes graves.
Algérie Médicale, Février 1960, p.163

VAN RAALTE H.

L'intoxication par les insecticides organo-phosphorés,
notamment par le phosdrin.
Archives des maladies professionnelles, Tome 23, n° 3, 1962,
p. 132-137

WILSON I. B.

Inhibition of acetylcholinesterase
In Ciba Fond. Symp. Enzymes and drug action
CHURCHILL ed. London 1962, p;4

1er Congrès International de Médecine Agricole de Tours
(6 juillet 1961) (Le Concours Médical)

LE BRETON et GARAT :

Contribution du laboratoire au diagnostic de quelques intoxications par insecticides.

GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P.

Les intoxications par Pesticides.
18 mois d'activité d'un centre anti-poison

CELICE J., FOURNEL J.

Traitement des intoxications par les insecticides organophosphorés.

